

Aus der 3. Medizinischen Abteilung  
des Städtischen Krankenhauses München-Neuperlach  
Chefarzt: Prof. Dr. med. P. Dieterle

**UNTERSUCHUNGEN ZUM KOHLENHYDRAT- UND  
FETTSTOFFWECHSEL DER ARBEITENDEN  
UNTERARM MUSKULATUR BEI GABE  
VON NICOTINSÄURE**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
**HERWIG THON**  
aus Augsburg  
1985





Digitized by the Internet Archive  
in 2026

**wds-Offsetdruck E. Heuser Bereich Dissertationsdruck**  
Klausenberg 2, 8900 Augsburg 22, Telefon 0821/99 25 94

Aus der 3. Medizinischen Abteilung  
des Städtischen Krankenhauses München-Neuperlach  
Chefarzt: Prof. Dr. med. P. Dieterle

**UNTERSUCHUNGEN ZUM KOHLENHYDRAT- UND FETTSTOFFWECHSEL  
DER ARBEITENDEN UNTERARM MUSKULATUR  
BEI GABE VON NICOTINSÄURE**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
**HERWIG THON**  
aus Augsburg  
1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

|                      |                            |
|----------------------|----------------------------|
| Berichterstatter:    | Prof. Dr. med. P. Dieterle |
| Mitberichterstatter: | Prof. Dr. med. E. Buchborn |
| Dekan:               | Prof. Dr. med. W. Spann    |

Tag der mündlichen Prüfung: 21. November 1985

Herrn Prof. Dr. med. P. Dieterle danke ich für die Überlassung des Themas. Besonders herzlich möchte ich mich für die ständige Diskussionsbereitschaft und die tatkräftige anregende Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit bedanken.

Bei der Durchführung der Experimente bin ich außerdem Herrn Oberarzt Dr. med. K.-P. Minkus und Herrn Dipl.-Ing. J. Henner zu Dank verpflichtet.

Für die gegenseitige Hilfe bei den Laborarbeiten danke ich ganz besonders meiner Kommilitonin Frau Gerdi Dallinger. Herrn Dr. med. Georg Bachl sei an dieser Stelle für die Einführung in die Laborarbeit gedankt.



# INHALTSVERZEICHNIS

## Liste der Abkürzungen

|                                                                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Einleitung                                                                                                          | 1  |
| 2. Material und Methoden                                                                                               | 2  |
| 2.1. Versuchsanordnung                                                                                                 | 2  |
| 2.2. Untersuchtes Patientengut                                                                                         | 2  |
| 2.3. Messung der Arbeit                                                                                                | 3  |
| 2.4. Durchblutungsmessung                                                                                              | 4  |
| 2.5. Substratbestimmungen                                                                                              | 4  |
| 2.5.1. Enteiweißung von Vollblut                                                                                       | 4  |
| 2.5.2. Bestimmung von Glucose, Lactat, Pyruvat, Acetoacetat,<br>$\beta$ -Hydroxybutyrat und Glycerin im optischen Test | 5  |
| 2.5.3. Nichtveresterte Fettsäuren                                                                                      | 11 |
| 2.6. Statistische Berechnungen                                                                                         | 12 |
| 3. Ergebnisse                                                                                                          | 13 |
| 3.1. Arbeit                                                                                                            | 13 |
| 3.2. Muskeldurchblutung                                                                                                | 14 |
| 3.3. Glucose                                                                                                           | 17 |
| 3.4. Lactat                                                                                                            | 23 |
| 3.5. Pyruvat                                                                                                           | 29 |
| 3.6. Freie Fettsäuren                                                                                                  | 35 |
| 3.7. Glycerin                                                                                                          | 41 |
| 3.8. $\beta$ -Hydroxybutyrat                                                                                           | 47 |
| 3.9. Acetoacetat                                                                                                       | 53 |
| 3.10. Kohlenhydratbilanz                                                                                               | 59 |
| 4. Diskussion                                                                                                          | 62 |
| 5. Zusammenfassung                                                                                                     | 70 |
| 6. Literaturverzeichnis                                                                                                | 71 |
| Mein Lebenslauf                                                                                                        | 77 |

# Liste der Abkürzungen

|                         |                                                    |
|-------------------------|----------------------------------------------------|
| $\bar{A}$               | Mittelwert während der Arbeitsphase                |
| a-v                     | arteriovenöse Differenz                            |
| ADP                     | Adenosindiphosphat                                 |
| ATP                     | Adenosintriphosphat                                |
| cpm                     | counts per minute                                  |
| E, mE                   | Extinktion, Milli-Extinktion                       |
| g                       | Gramm bzw. Erdbeschleunigung                       |
| % D.G.                  | Körpergewicht in Prozent des Durchschnittsgewichts |
| LDH                     | Lactat-Dehydrogenase                               |
| MBF                     | Muskeldurchblutung (muscle blood flow)             |
| mM                      | millimolar — mMol/l — $\mu$ Mol/ml                 |
| $\mu$ C                 | Mikro-Curie                                        |
| n                       | Anzahl                                             |
| NAD(P)                  | Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid (-Phosphat)         |
| NAD(P) H H <sup>+</sup> | reduziertes NAD (P)                                |
| n.s.                    | nicht signifikant                                  |
| P                       | Irrtumswahrscheinlichkeit                          |
| S.D.; s                 | standard deviation                                 |
| S.E.M.                  | standard error of the mean                         |
| WHO                     | World Health Organization                          |
| $\bar{x}$               | Mittelwert                                         |

## 1.EINLEITUNG

Die Muskelmasse des Menschen umfaßt 30 - 40 % des Körpergewichts und hat damit entscheidenden Anteil an allen Stoffwechselvorgängen. Wenn der Substratverbrauch unter Ruhebedingungen auch relativ gering ist (Dieterle et al. 1974), so steigt er doch während Arbeit stark an.

Als energieliefernde Substrate stehen zur Verfügung Kohlenhydrate, Eiweiß- und Fettderivate. Trotz einer Beteiligung an der Energiebereitstellung (Pozefsky et al. 1969, Felig et al. 1971) fallen die Proteine quantitativ am wenigsten ins Gewicht, sind sie doch im Körper vorwiegend als Funktions- und Substanzeiweiß integriert. Weit differieren die Angaben über das Verhältnis der Anteile von Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel; so soll der Fettstoffwechsel mit 10 - 90 % an der Energiegewinnung der arbeitenden Skelettmuskulatur beteiligt sein (Havel et al. 1964, Paul et al. 1967, Keul et al. 1968, Hultman et al. 1973 a, Dietze et al. 1974).

Die Einschränkung des Glucoseverbrauchs zugunsten einer Fettverbrennung während Arbeit erscheint notwendig zur Aufrechterhaltung der Glucosehomöostase, denn im Vergleich zu den Fettdepots sind die Kohlenhydratreserven in Form von Glykogen recht gering und das Gehirn kann zwar auch Ketokörper verbrauchen (Owen et al. 1967, Matthaeus et al. 1976), ist aber doch vorwiegend auf Glucose angewiesen (Wicklmayr et al. 1975). Besonders im Hungerzustand bei erniedrigten Glykogenreserven in Leber und Muskel (Coulee et al. 1976) sind zur Sicherstellung der Glucoseversorgung des Gehirns während Muskelarbeit glucosesparende Effekte gemessen worden. (Garland et al. 1964, Randle et al. 1965, Issekutz et al. 1965, Paul et al. 1967, Baker et al. 1968, Johnson et al. 1969, Pruett et al. 1970, Ditschuneit et al. 1970, Brisson et al. 1971, Rennie et al. 1976 a).

Die Gültigkeit des Randle-Zyklus (Randle et al. 1963) — die reziproke Aufnahme von Glucose und freien Fettsäuren am Herzmuskel der Ratte wurde für den Skelettmuskel der Ratte von Schonfeld et al. (1968) nicht bestätigt.

Um einen Einblick in diese Stoffwechselverschiebungen bei der menschlichen Skelettmuskulatur während Arbeit zu gewinnen, benutzten wir das Unterarmmodell (Hardwick et al. 1959, Rabinowitz und Zierler 1962, Zampa et al. 1967, Whicelaw et al. 1968, Wahren et al. 1968, Ch. Dieterle 1970, Rasio et al. 1972). Wir untersuchten Substratumsätze des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels der ruhenden und am Handergometer arbeitenden Beugemuskulatur des Unterarms bei 9 Probanden. Jede Versuchsperson hatte 2 Arbeitsphasen von je 10 Minuten zu absolvieren. In der 30minütigen Erholungsphase vor der 2. Arbeitsphase und während der 2. Arbeitsphase erhielten die Probanden  $\beta$ -Pyridincarbonsäure (Nicotinsäure) intravenös verabreicht. Die durchschnittlich verabreichte Menge war 573,66 mg.

Die Verabreichung von Nicotinsäure bewirkt einen raschen Abfall der FFS im Blut (Carlson et al. 1966, Ammon et al. 1969, Bergström et al. 1969, Schlierf et al. 1973). Fröberg et al. (1963) wies nach, daß sich die lipotrope Wirkung der Nicotinsäure auf die Hemmung der Katecholamininduzierten Aktivierung der Lipolyse beschränkt. Als Antwort auf die Verminderung der FFS im Plasma mobilisiert der Muskel Glykogen (Ammon et al. 1967).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde der Stoffwechsel der arbeitenden Unterarmmuskulatur untersucht. Der Fettstoffwechsel und sein Anteil an der Energiegewinnung der arbeitenden Skelettmuskulatur wurde in dieser Arbeit diskutiert.

2. MATERIAL UND METHODEN

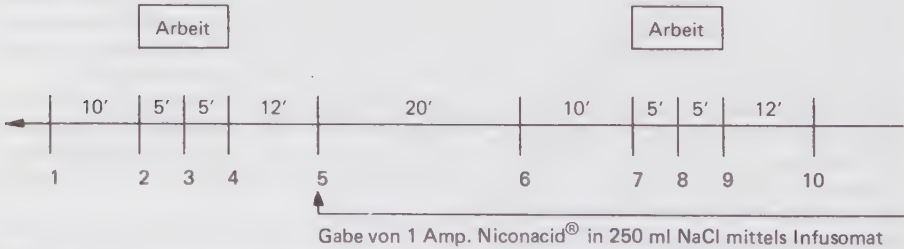
2.1 Versuchsanordnung

Wir untersuchten den Stoffwechsel der menschlichen Unterarmmuskulatur während einer 10-minütigen Arbeitsphase bei 9 Personen im Vergleich zu einer 10-minütigen Arbeitsphase unter der Gabe von Nicotinsäure. Die Untersuchungen fanden zwischen 8 und 12 Uhr statt, die Patienten waren nüchtern und lagen bei Zimmertemperatur in ihren Betten. Jede medikamentöse Behandlung wurde 36 - 48 Std. vorher abgesetzt.

Ein Zugang in eine tiefe Vene der Ellenbeuge wurde nach Lokalanästhesie mittels Katheter geschaffen, der im Mittel 6 cm retrograd Vorgeschieben wurde. Eine möglichst tiefe Vene suchten wir, um eine Durchmischung der gewonnenen Blutproben aus der arbeitenden Unterarmmuskulatur mit Blut aus oberflächlichen Hautvenen gering zu halten. Die Arteria brachialis wurde nach Lokalanästhesie mit einer Flügelkanüle mit doppeltem Mandrin etwa 5 cm proximal der Ellenbeuge angestochen. Der Venenkatheter wurde mit physiologischer Kochsalzlösung durchgängig gehalten, der arterielle Zugang mit einem stumpfen Mandrin. Um eine neurovegetative und hormonale Beeinflussung von Stoffwechsel und Durchblutung zu umgehen, wurde zur Beseitigung eventueller psychischer Irritationen der Probanden (Hausmann et al. 1974) und zur Erreichung eines steady state (Zierler 1961) eine 30-minütige Ruhephase eingelegt.

Die Durchblutungsmessung erfolgte nach Lindbjerg et al. (1965). Zu diesem Zweck wurden ca. 100 Mikro-Curie Xenon-133, gelöst in etwa 0,1 ml physiologischer Kochsalzlösung, 5 Minuten vor der ersten Blutabnahme in die Muskulatur der Unterarmbeugeseite des auf einer Schiene fixierten Unterarms injiziert. Die Messung erfolgte mittels eines Gammazählers, der 10 cm über dem Depot in Stellung gebracht wurde. Ein angeschlossener linearer Schreiber registrierte laufend die momentane Gammastrahlung.

Die Blutabnahme – arteriell und venös jeweils ca. 15 ml – erfolgte gleichzeitig und innerhalb einer Minute nach folgendem Schema:



Die Arbeit am Hanergometer wurde am Ende jeder Blutabnahme registriert.

2.2 Untersuchtes Patientengut

Die freiwilligen 9 Probanden, alle männlich, befanden sich zur Abklärung und Behandlung verschiedener Erkrankungen stationär im Krankenhaus München-Neuperlach.

Bei 5 Patienten bestand ein manifester Diabetes mellitus, 4 Patienten hatten eine Hyperlipoproteinämie IV nach Fredrickson (1967) und 2 Patienten hatten eine leicht verminderte Glucosetoleranz.

Keiner der Probanden wies Anzeichen für eine Muskelerkrankung auf. Die Gewichtsangaben gelten für den Tag der Untersuchung. Das Körpergewicht wurde in Prozent des Durchschnittsgewichts nach Tabellen der amerikanischen Lebensversicherung (1959, in Diem et al. 1968, S. 701) umgerechnet (% D.G. minus 100 = prozentuales Übergewicht).

Folgende Abkürzungen werden bei der Probandenvorstellung verwendet:

D: Diagnose

M: Medikamente (die allerdings vor der Untersuchung abgesetzt wurden).

1.) H.R., 53 Jahre; 185 cm, 79,2 kg = 92,74 % D.G.

D.: Art. Verschlusskrankheit; Diabetes mellitus, Hyperlipidämie IV

M.: Euglucon 5 Tbl. in der Dosierung 2-0-2, Clofibrat 3 x 1 Kps., Giganten 3 x 1 Tbl.

2.) A.Sch., 41 Jahre; 186 cm, 83 kg = 97,30 % D.G.

D.: Aufnahmediagnose mit V. a. mechanischem Ileus, Pankreatitis, Hyperlipidämie IV

M.: Seit 9 Tg. parenterale Ernährung, Reverin 2 x 1 Amp., Gelusil-Lac 3 x 1 Btl.

3.) A.H., 56 Jahre; 177 cm, 88,7 kg = 112,71 % D.G.

D.: V.a. Polyzythämie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie IV, Ösophagusdivertikel, Neurasthenie

M.: Novodigal 2 x 1 Tbl., Isoket retard 3 x 1 Tbl., Distraneurin 2 x 2 Kps., Noveril 1/2 Btl.

4.) G.M., 33 Jahre; 176 cm, 67 kg = 88,74 % D.G.

D.: Diabetes mellitus, Hyperuricämie, Hepatomegalie u. -pathie, V.a. Thrombopathie

M.: Zyloric 100 1 Tbl., Vibramycin 1 x 1 Kps., Kalinor-Brause 2 x 1 Tbl.

5.) P.T., 30 Jahre; 176 cm, 62 kg = 82,12 % D.G.

D.: Vor 1 Jhr. Alkoholentziehungskur, dabei Diagnose eines Diabetes mellitus

M.: Insulin nach Blutzuckerkurve, Valium bei Bedarf

6.) H.B., 36 Jahre; 177 cm, 72 kg = 94,24 % D.G.

D.: Ausgeprägte Hepatomegalie mit V.a. Fettleber

M.: Myambutol 400 2 x 1 Tbl., Rimifon 4 x 1 Tbl., Kalinor-Brause 1 Tbl., bei Bedarf Tranquilizer

7.) K.H., 57 Jahre; 178 cm, 83,5 kg = 104,90 % D.G.

D.: Diabetes mellitus, Hyperlipidämie IV, Hepatomegalie mit V.a. Fettleber

M.: Insulin nach Blutzuckerkurve

8.) G.B., 24 Jahre; 192 cm, 75 kg = 92,02 % D.G.

D.: Somnolenz unklarer Genese, Struma diffusa I - II

M.: L-Thyroxin 50 1 Tbl.

9.) K.L., 53 Jahre; 181 cm, 80 kg = 97,32 % D.G.

D.: Gicht, generalisierter Herpes Zoster, Ausschluß eines Tumors

M.: Zyloric 300 1 Tbl., bei Bedarf Isoket, bei Bedarf Schmerzmittel

Das Durchschnittsalter der Probanden war 48 Jahre. 2 Patienten waren mit 112,71 u. 104,90 % D.G. übergewichtig.

### 2.3 Messung der Arbeit

Die Arbeit der Unterarmmuskulatur wurde an einem Hanergometer durchgeführt, das aus einem Gummiball mit einem Volumen von ca. 130 cm<sup>3</sup> Luft bestand, der mit einem Manometer verbunden war. Der Proband mußte möglichst regelmäßig etwa einmal pro Sekunde den Ball mit der Hand zusammendrücken; sobald ein Druck von 0,15 kp/cm<sup>2</sup> erreicht war, wurde über einen Schaltkreis der Kompres-

sionsakt am Zähler registriert. Am Schluß jeder Blutabnahme in der Arbeitsphase wurde ohne Arbeitsunterbrechung der Betrag abgelesen und daraus die entsprechende Leistung berechnet.

Die Berechnung der Kompressionsarbeit nach Sommerfeld (1952) findet sich in der Inauguraldissertation von G. Bachl (1976); danach wurde pro Hub eine Arbeit von 1,49 Ws (= Nm) erbracht. Für die Berechnung der Leistung L muß die Arbeit noch durch die entsprechende Zeit in Sekunden dividiert werden. Die Anzahl der Kompressionsakte  $z_5$ , pro 5 min ergibt also für die Leistung L:

$$\begin{aligned} L &= z_5 \times 1,49 \text{ Ws} : 300 \text{ s} \\ &= z_5 \times 0,00497 \text{ Watt.} \end{aligned}$$

## 2.4 Durchblutungsmessung

Die Muskeldurchblutung wurde gemessen mit der Xenon-133-Clearance nach Lindbjerg et al. (1965). Die Durchblutungsgröße bestimmt die Geschwindigkeit der Intensitätsabnahme eines Xenon-133-Depots in der Muskulatur. Die nach der unter 2.1. beschriebenen Anordnung laufend linear registrierte Gammastrahlung, die proportional der Xenonmenge im Depot ist, betrug anfangs jeweils  $10^5 - 10^6$  cpm und fiel dann gemäß einer e-Funktion ab.

Nach Lindbjerg et al. (1965) ergibt sich unter Berücksichtigung des Diffusionsgleichgewichts von Xenon zwischen Muskelgewebe und Blut für die Berechnung der Muskeldurchblutung MBF

$$MBF = -70 \times \frac{Q'}{\overline{Q}} \quad (\text{ml/min} \times 100 \text{ g})$$

$Q'$  ist die Differenz und  $\overline{Q}$  das arithmetische Mittel der extrapolierten Radioaktivität in cpm vom Beginn ( $Q_1$ ) und vom Ende ( $Q_2$ ) der Minute, in der wir die zugehörige Blutprobe abnahmen.

$$\begin{aligned} Q' &= Q_1 - Q_2 \text{ (cpm)} \\ \overline{Q} &= (Q_1 + Q_2) : 2 \text{ (cpm).} \end{aligned}$$

Nach dem Fick'schen Prinzip ergibt sich aus dem Produkt der Durchblutungsgröße (ml/min  $\times$  100 g) und der jeweiligen arteriovenösen Differenz eines Substrats (mM = mMol/l =  $\mu$ Mol/ml) der Substratumsatz ( $\mu$ Mol/min  $\times$  100 g). Ein positiver Substratumsatz bedeutet eine Aufnahme (uptake) ins Gewebe, ein negativer eine Abgabe (release). Der Substratumsatz wird also in seiner Richtung durch das Vorzeichen der arteriovenösen Differenz, in seinem Betrag zusätzlich durch die Durchblutungsgröße bestimmt.

## 2.5 Substratbestimmungen

Das arterielle und venöse Blut wurde gleich nach der Entnahme aus den Glasspritzen vorsichtig in Kunststoffröhrchen umgefüllt und daraus sofort jeweils zweifach zur Enteiweißung abpipettiert; daraus erfolgte die Bestimmung von Glucose, Lactat, Pyruvat, Acetoacetat und  $\beta$ -Hydroxybutyrat. Nach Gerinnung des restlichen Blutes wurde der Blutkuchen samt Thrombus 15 min bei 3000 g abzentrifugiert und das überstehende Serum für die spätere Bestimmung von Glycerin und FFS eingefroren.

### 2.5.1. Entweiweißung von Vollblut

2 ml frisches Blut wurden in eisgekühlte 10 ml-Kunststoffröhrchen mit 4 ml 0,6 n Perchlorsäure (51,6 ml Perchlorsäure 70 %. Merck Art. 519, ad 1000 ml Aqua bidest.) pipettiert, geschüttelt und dann eisgekühlt bis zum Zentrifugieren, 15 min bei 3000 g; um noch schwimmende Partikel zu sedi-

mentieren, half ein nochmaliges leichtes Schütteln und erneutes Zentrifugieren. Den vorsichtig dekantierten Überstand setzen wir als Probe zur Bestimmung von Glucose, Lactat, Pyruvat, Acetoacetat und  $\beta$ -Hydroxybutyrat ein.

Nach Berücksichtigung eines Volumenverdrängungseffekts von 15 % nach Bergmeyer et al. (1970) – kleinmolekulare Substrate von 1 ml eingesetztem Blut verbleiben in 0,85 ml Flüssigkeit – ergibt sich für die Enteiweißung ein Verdünnungsfaktor  $F_{\text{deprot.}}$  als Quotient des eingesetzten Gesamtvolumens zum Probevolumen:

$$F_{\text{deprot.}} = \frac{2 + 0,85}{1} = 2,85.$$

### 2.5.2. Bestimmung von Glucose, Lactat, Pyruvat, Acetoacetat, $\beta$ -Hydroxybutyrat und Glycerin im optischen Test.

Bei der Bestimmung der genannten Substratkonzentrationen benutzten wir den optischen Test nach Warburg (Negelein et al. 1935). Der Übergang vom oxidierten Zustand der Coenzyme NAD und NADP in den reduzierten Zustand  $\text{NADH}\cdot\text{H}^+$  und  $\text{NADPH}\cdot\text{H}^+$ , in welcher Form im UV-Bereich mehr Licht absorbiert wird, kann im Spektrallinienphotometer als Extinktionsänderung gemessen werden, bei Reduktion als Extinktionszunahme und bei Oxidation als Extinktionsabnahme. Die proportional der Konzentrationsänderung der Coenzyme NAD bzw. NADP und damit auch der Konzentration der in der entsprechenden Enzymreaktion eingesetzten Substrate:

$$E = c \times \epsilon \times d$$

$$c = \frac{E}{\epsilon \times d}$$

E Extinktion, gemessen als Extinktionsänderung dE (dimensionslose Größe)

c Substratkonzentration (mM)

$\epsilon$  Extinktionskoeffizient ( $\epsilon_{334\text{nm}} = 6,0 \text{ mM}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$ ; Richterich 1971)

d Schichtdicke (cm; 1 cm bei unseren Standardküvetten)

Bei der Berechnung muß man noch die jeweiligen Verdünnungsfaktoren  $F_n$  des Substrats als reziproke Werte der Verdünnung einsetzen:

$$c = \frac{dE}{\epsilon \times d} \times F_n \text{ (mM)}$$

Wir ermittelten die Substratkonzentrationen mindestens in Zweifachbestimmungen, indem wir jede Blutprobe in zwei getrennten Gefäßen enteiweißten und dann weiterbehandelten, bei Glucose und Lactat wurden Proben aus diesen Enteiweißungen grundsätzlich nochmals doppelt untersucht, um Fehlermöglichkeiten möglichst gering zu halten.

#### Glucose

Die Glucosekonzentration bestimmten wir mit der Hexokinase-methode (Schmidt 1961), Biochemica-Test-Combination-Boehringer-Mannheim Nr. 15931). Dabei wird Glucose durch Hexokinase unter Verbrauch von ATP (das zu ADP dephosphoryliert wird) zu Glucose-6-Phosphat phosphoryliert und durch Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase weiter zu 6-Phospho-Gluconolacton oxidiert. Beim letzten Reaktionsschritt wird NADP zu  $\text{NADPH}\cdot\text{H}^+$  reduziert, was im Photometer als Extinktionszunahme dE abgelesen werden kann.

Unser Testansatz, den wir im temperierbaren Küvettenhalter bei 25°C inkubierten, setzte sich zusammen aus

1. 2,5 ml Pufferlösung (0,3 M Triäthanolaminpuffer;  
4 mM  $\text{MgSO}_4$ ; pH = 7,5)
2. 0,1 ml NADP-Lösung (12 mM)
3. 0,1 ml ATP-Lösung (16 mM)
4. 0,1 ml enteiweißte Probe (beim Leerwert 0,1 ml  
0,3 n Perchlorsäure).

Hier mußte mit einem Plastikspatel gemischt werden; ablesen der Extinktion  $E_1$  bei 334 nm im Photometer, dann Start der Reaktion mit

5. 0,02 ml Enzymsuspension (1 mg/ml Hexokinase,  
1 mg/ml Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase)

Nach erneutem Mischen abwarten des Reaktionsablaufs (10 min, Kontrolle mit dem Direktschreiber) und ablesen von  $E_2$ . Für die Extinktionszunahme  $dE_0$  gilt:

$$dE_0 = E_2 - E_1;$$

nach Subtraktion der Extinktionszunahme des Leerwerts  $dE_L$

$$dE_L = E_{L2} - E_{L1}$$

ergibt sich die der Glucosekonzentration proportionale Extinktionsänderung  $dE$ :

$$dE = dE_0 - dE_L.$$

Verdünnungsfaktor  $F_{TA}$  in unserem Testansatz:

$$F_{TA} = \frac{2,5 + 0,1 + 0,1 + 0,1 + 0,02}{0,1} = 28,2$$

Eingesetzt in die Lambert-Beer'sche Gleichung ergibt sich für die Glucosekonzentration im Blut:

$$c = \frac{dE}{\epsilon_{334 \text{ nm}} \times d} \times F_{\text{deprot.}} \times F_{TA} = \frac{dE}{6,0} \times 2,85 \times 28,2 \text{ (mM)}$$

$$c = dE \times 13,395 \text{ (mM)} = dE \times 241,1 \text{ (mg/100 ml)}$$

Bei der Glucosebestimmung arbeiteten wir mit einem mittleren Variationskoeffizienten von 0,62 %.

## Lactat

Lactat bestimmten wir mit der Methode nach Hohorst (1970; Biochemica-Test-Combination Boehringer-Mannheim Nr. 15972). Lactat wird durch LDH zu Pyruvat oxidiert und dabei äquimolar NAD zu  $\text{NADH}\cdot\text{H}^+$  reduziert, was als Extinktionszunahme im Photometer abzulesen ist. Da das Reaktionsgleichgewicht auf Seiten des Lactat liegt, begünstigt man durch stark alkalisches Milieu die Oxidation von Lactat und entfernt mit dem Ketogruppenfänger Hydrazin Pyruvat aus der Lösung.

Für den Testansatz werden benötigt:

1. Pufferlösung (0,5 M Glycinpuffer; 0,4 M Hydrazin; pH = 9,0)
2. NAD-Lösung (27 mM)
3. LDH-Lösung (2 mg/ml).

Puffer-, NAD- u. LDH-Lösung werden 100 : 10 : 1 gemischt und 1 ml dieser Mischlösung mit

4. 0,1 ml enteiweißter Probe  
(beim Leerwert 0,1 ml 0,3 n Perchlorsäure)

in Eppendorf-Reaktionsgefäße mit Deckel pipettiert, einmal kräftig geschüttelt und 1 Stunde im Wasserbad bei 25°C inkubiert. In der Absaugküvette wurden dann bei 334 nm die Extinktionen  $E_0$  gemessen und davon die Extinktion  $E_L$  des Leerwerts abgezogen, um die der Lactatkonzentration proportionale Extinktionszunahme  $dE$  zu erhalten:

$$dE = E_0 - E_L$$

Verdünnungsfaktor  $F_{TA}$  im Lactat-Testansatz:

$$F_{TA} = \frac{1,0 + 0,1}{0,1} = 11,0$$

Nach dem Lambert-Beer'schen Gesetz ergibt sich für die Lactatkonzentration im Blut:

$$c = \frac{dE}{\epsilon_{334 \text{ nm}} \times d} \times F_{\text{deprot.}} \times F_{TA} = \frac{dE}{6,0} \times 2,85 \times 11,0 \text{ (mM)}$$

$$c = dE \times 5,225 \text{ (mM)} = dE \times 47,0 \text{ (mg/100 ml)}.$$

Bei der Lactatbestimmung betrug unser mittlerer Variationskoeffizient 2,49 %.

## $\beta$ -Hydroxybutyrat

$\beta$ -Hydroxybutyrat wird in Analogie zu Lactat in alkalischem Milieu und in Gegenwart des Acetoacetat-bindenden Hydrazin durch 3- $\beta$ -Hydroxybutyrat-Dehydrogenase in Acetoacetat umgewandelt, dabei wird äquimolar NAD zu  $\text{NADH}\cdot\text{H}^+$  reduziert, was im Photometer als proportionale Extinktionszunahme abzulesen ist (nach Williamson et al. 1970).

Als Reagentien werden benötigt:

Pufferlösung (0,25 M Glycin, 0,2 M Hydrazin, 0,5 M Triäthanolamin)

Zusammenstellung aus:

3,75 g Glycin (Glykokoll Merck Nr. 4201, MG 75,07)

1,944 ml Hydrazinhydrat (Schuchardt München HY 018;

MG 50,06; D 1,03; 100 %)

ad 100 ml H<sub>2</sub>O bidest.; pH = 0. Zu dieser Lösung wird zu gleichen Teilen, also

100 ml 1 M Triäthanolaminlösung gegeben.

NAD-Lösung (27 mM; 179 mg NAD Boehringer Nr. 15300; MG 663,4;

ad 10 ml H<sub>2</sub>O bidest.)

3-β-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase-Lösung (10 mg/2 ml, Boehringer Nr. 15055).

Testansatz in Normalküvetten:

1. 1 ml Pufferlösung

2. 1 ml Probe (beim Leerwert 0,3 n Perchlorsäure)

3. 0,2 ml NAD-Lösung

Das Gemisch hat einen pH-Wert von 8; es wird bei 25°C im temperierbaren Küvettenhalter inkubiert; 5 min nach dem Umrühren mit dem Plastikspatel wird erst die Extinktion  $E_1$  bei 334 nm abgelesen, um aufgewirbelte Partikel, zahlreich wegen des relativ großen Probevolumens, sedimentieren zu lassen. Danach Zugabe von

4. 0,02 ml 3-β-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase-Lösung;

nach 55 min (Kontrolle mit dem Direktschreiber) erneut umrühren und 5 min danach erst  $E_2$  ablesen, um diese Extinktion im gleichen Sedimentationsstadium der Partikel zu erhalten wie  $E_1$ .

Bei hohen Substratkonzentrationen, die Extinktionsdifferenzen über 1000 mE ergeben, müssen die Proben vor dem Testansatz entsprechend verdünnt werden mit 0,3 n Perchlorsäure, z. B. 1:2 oder 1:10. Dies muß dann bei der Berechnung mit dem entsprechenden Verdünnungsfaktor ausgeglichen werden, z. B. 2 oder 10.

Um die der β-Hydroxybutyrat-Konzentration proportionale Extinktionsänderung dE zu erhalten, muß von der Extinktionsdifferenz  $dE_0$

$$dE_0 = E_2 - E_1$$

noch die Extinktionsänderung des Leerwerts  $dE_L$  subtrahiert werden:

$$dE = dE_0 - dE_L.$$

Verdünnungsfaktor  $F_{TA}$  im Testansatz

$$F_{TA} = \frac{1 + 1 + 0,2 + 0,02}{1} = 2,22$$

Nach der Lambert-Beer'schen Gleichung ergibt sich für die β-Hydroxybutyrat-Konzentration im Blut:

$$c = \frac{dE}{\epsilon_{334 \text{ nm}} \times d} \times F_{\text{deprot.}} \times F_{TA} = \frac{dE}{6,0} \times 2,85 \times 2,22 \text{ (mM)}$$

$$c = dE \times 1,0545 \text{ (mM)}.$$

Bei der  $\beta$ -Hydroxybutyratbestimmung arbeiteten wir mit einem mittleren Variationskoeffizienten von etwa 3 %; untere Nachweisgrenze 0,020 mM.

### Pyruvat und Acetoacetat

Pyruvat (Czok et al. 1970) und Acetoacetat (Mellanby et al. 1970) werden in Gegenwart von  $\text{NADHxH}^+$  durch LDH bzw. 3- $\beta$ -Hydroxybutyrat-Dehydrogenase zu Lactat bzw.  $\beta$ -Hydroxybutyrat reduziert. Die gleichzeitige äquimolare Oxidation von  $\text{NADHxH}^+$  zu NAD ist im Photometer als Extinctionsabnahme abzulesen, die der Substratkonzentration proportional ist.

Benötigte Reagentien:

Pufferlösung (0,5 n Triäthanolamin)

$\text{NADHxH}^+$ -Lösung (ca. 2,8 mM; 20 mg  $\text{NADHxH}^+$  Boehringer Nr. 15142; MG 709,4; ad 10 ml  $\text{H}_2\text{O}$  bidest.)

LDH-Lösung (ca. 2 mg/ml; 0,2 ml LDH 100 mg/10 ml, Boehringer Nr. 15371 ad 1 ml  $\text{H}_2\text{O}$  bidest.)

3- $\beta$ -Hydroxybutyrat-Dehydrogenase-Lösung (10 mg/2 ml, Boehringer Nr. 15055).

Testansatz in Normalküvetten:

1. 1 ml Pufferlösung
2. 1 ml Probe (beim Leerwert 0,3 n Perchlorsäure)
3. 0,2 ml  $\text{NADHxH}^+$ -Lösung.

Dieses Gemisch mit einem pH-Wert von 8 wird bei 25°C im temperierbaren Küvettenhalter inkubiert. Um das folgende freimalige Ablesen der Extinktionen bei 334 nm jedesmal im gleichen Sedimentationsstadium durchzuführen, wird jedesmal 5 min vorher gleichmäßig durchmischt, also auch vor dem Ablesen von  $E_1$ . Danach Zugabe von

4. 0,02 ml LDH-Lösung

und erneut mischen. Nach 5 min ablesen von  $E_2$ , Zugabe von

5. 0,02 ml 3- $\beta$ -Hydroxybutyrat-Dehydrogenase-Lösung

und wieder durchrühren. Nach 15 min (Kontrolle mit dem Direktschreiber) wird wieder gemischt und 5 min danach  $E_3$  abgelesen.

Die Extinctionsabnahme  $dE_{1,2}$  von  $E_1$  auf  $E_2$  ist nach Abzug der Differenz des Leerwerts  $E_{L1} - E_{L2}$  proportional der Pyruvatkonzentration, die Abnahme  $dE_{2,3}$  nach Abzug von  $E_{L2} - E_{L3}$  proportional der Acetoacetatkonzentration. Es ergibt sich also für die Pyruvatkonzentration  $c_{\text{Pyr}}$  nach Berücksichtigung des Verdünnungsfaktors  $F_{\text{TA1}}$  im Testansatz

$$F_{\text{TA1}} = \frac{1 + 1 + 0,2 + 0,02}{1} = 2,22$$

durch Einsetzen in die Lambert-Beer'sche Gleichung

$$c_{\text{Pyr}} = \frac{dE_{1,2}}{\epsilon_{334 \text{ nm}} \times d} \times F_{\text{deprot.}} \times F_{\text{TA1}} = \frac{dE_{1,2}}{6,0} \times 2,85 \times 2,22 \text{ (mM)}$$

$$c_{\text{Pyr}} = dE_{1,2} \times 1,0545 \text{ (mM)} = dE_{1,2} \times 9,28 \text{ (mg/100 ml)}.$$

Für die Acetoacetatkonzentration  $c_{\text{AcAc}}$  ergibt sich entsprechend nach Berücksichtigung des Verdünnungsfaktors  $F_{\text{TA2}}$  nach Zugabe der zweiten Enzymsuspension von 0,02 ml

$$F_{\text{TA2}} = \frac{1 + 1 + 0,2 + 0,02 + 0,02}{1} = 2,24$$

durch Einsetzen in die Lambert-Beer'sche Gleichung

$$c_{\text{AcAc}} = \frac{dE_{2,3}}{\epsilon_{334 \text{ nm}} \times d} \times F_{\text{deprot.}} \times F_{\text{TA2}} = \frac{dE_{2,3}}{6,0} \times 2,85 \times 2,24 \text{ (mM)}$$

$$c_{\text{AcAc}} = dE_{2,3} \times 1,064 \text{ (mM)}.$$

Bei der Pyruvat- und Acetoacetatbestimmung arbeiteten wir mit mittleren Variationskoeffizienten von 1,7 bzw. 3,0 %; untere Nachweisgrenze für beide Substanzen etwa 0,020 mM.

### Glycerin im Serum

Glycerin bestimmen wir im Serum nach der von Kreutz (1962) angegebenen Methode. Glycerin wird durch Glycerokinase unter Verbrauch von ATP zu Glycerin-1-Phosphat phosphoryliert; unter Rückumwandlung des entstehenden ADP zu ATP wird Phosphoenolpyruvat durch Pyruvatkinase zu Pyruvat dephosphoryliert. Pyruvat schließlich wird durch LDH zu Lactat reduziert, die gleichzeitige Oxidation von  $\text{NADH} \times \text{H}^+$  zu NAD ist als Extinktionsabnahme im Photometer abzulesen und der Glycerinkonzentration proportional.

Benötigte Reagentien:

Pufferlösung:

- 5,6 g Triäthanolaminhydrochlorid (Boehringer Nr. 15325)  
ad 100 ml Aqua bidest.,
- 0,64 g Natriumcarbonat  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  p.A. wasserfrei, Merck Nr. 6392,
- 10 g Magnesiumsulfat  $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$  p.A., Merck Nr. 5886.

Der pH-Wert der Lösung beträgt 7,5 – 7,6.

NADH $\times$ H $^+$ -ATP-PEP-Lösung

- 20 mg NADH $\times$ H $^+$ , Diphosphopyridinnucleotid reduziert, Boehringer Nr. 15142,
- 40 mg PEP, Phosphoenolpyruvat kristallin, Boehringer PEP-C Nr. 15308,
- 40 mg ATP, Adenosin-5-triphosphat, Boehringer ATP Nr. 15028,
- in 8 ml 5-prozentige Natriumbicarbonatlösung  $\text{NaHCO}_3$ , Merck Nr. 6329.

LDH-PK-Lösung

- 0,35 ml LDH – Boehringer Nr. 15371, 10 mg/ml,
- 2,0 ml Pyruvatkinase – Boehringer Nr. 15744, 10 mg/ml.

GK-Lösung

- Glycerokinase – Boehringer Nr. 15746, 1 mg/ml.

Testansatz in Normalküvetten, die in temperierbaren Küvettenhaltern bei 25°C inkubiert werden:

1. 2,3 ml Pufferlösung
2. 0,2 ml NADH $\times$ H $^+$ -ATP-PEP-Lösung
3. 0,5 ml Serum als Probe (beim Leerwert 0,5 ml Aqua bidest.)
4. 0,03 ml LDH-PK-Lösung.

Danach mit Plastikspatel gut mischen und nach Stabilisierung der Reaktion (Pyruvat in der Probe wird unter Extinktionsabnahme zu Lactat umgewandelt; Kontrolle mit dem Direktschreiber) im Photometer ablesen von  $E_1$  bei 334 nm. Dann Start mit

5. 0,02 ml GK-Lösung

und wieder gut durchmischen. Nach Ablauf der Reaktion in etwa 4 min ablesen von  $E_2$ . Die Extinktionsdifferenz  $dE_0 = E_1 - E_2$  (nach Abzug des Leerwerts:  $dE = dE_0 - dE_L$ ) ist proportional der Glycerinkonzentration. Bei der Berechnung des Verdünnungsfaktors  $F_{TA}$  im Testansatz

$$F_{TA} = \frac{2,3 + 0,2 + 0,465 + 0,03 + 0,02}{0,5} = 6,03$$

wurde für Serum ein Volumenverdrängungseffekt von 7 % angenommen (Bergmeyer et al. 1970); d. h. kleinmolekulare Substanzen in 0,5 ml Serum sind in 0,465 ml Flüssigkeit gelöst.  $dE$  und  $F_{TA}$  werden in die Lambert-Beer'sche Gleichung eingesetzt zur Berechnung der Glycerinkonzentration

$$c = \frac{dE}{\epsilon_{334 \text{ nm}} \times d} \times F_{TA} = \frac{dE}{6,0} \times 6,03 \text{ (mM)}$$

$$c = dE \times 1,005 \text{ (mM)}.$$

Bei der Glycerinbestimmung arbeiteten wir mit einem mittleren Variationskoeffizienten von 4 %.

### 2.5.3. Nichtveresterte Fettsäuren

Die nichtveresterten Fettsäuren bestimmten wir mit einer von Dieterle et al. (1968) modifizierten Methode nach Duncombe (1964). Dabei werden die Fettsäuren als Kupfersalze mit Chloroform aus dem Serum extrahiert; die Kupferseifen werden dann mit Diäthylthiocarbaminat in einen Kupferkomplex überführt und kolorimetrisch bestimmt.

Benötigte Reagentien:

Chloroform p. A.,  $\text{CHCl}_3$ , Merck Nr. 2445

Kupferreagenzlösung

64,5 g Kupfer-(II)-Nitrat p.A.,  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ , Merck Nr. 2753, ad 100 ml Aqua bidest.,

100 ml Lösung aus 90 ml 1 M Triäthanolamin und 10 ml

1 N Essigsäure.

Natrium-Diäthylthiocarbaminat-Lösung 0,1 %

100 mg Natrium-Diäthylthiocarbaminat p.A., Merck Nr. 6689, ad 100 ml Butanol-(2)-sekundär, Merck Nr. 9630.

Palmitinsäure-Standard 40  $\mu\text{M}$

25,64 mg Palmitinsäure p.A., 98,8 %, Firma Serva Heidelberg, ad 100 ml Chloroform (= 1 mM),

4 ml von dieser Lösung ad 100 ml Chloroform (= 40  $\mu\text{M}$ ).

Letztere drei Lösungen müssen im Kühlschrank aufbewahrt werden, die Kupferreagenzlösung und die Natrium-Diäthylthiocarbaminat-Lösung müssen jede Woche erneuert werden.

### Durchführung

In geschliffene Reagenzgläser werden je 5 ml Chloroform (beim Standard 5 ml Palmitinsäure 40  $\mu\text{M}$ ), 2,5 ml Kupferreagenzlösung und (außer bei 2 Leerwerten und 2 Standardwerten) 0,5 ml Serumprobe eingipettiert. Bei leicht hämolytischem Serum kann man in alle Testansätze zusätzlich 0,5 ml 1 M

Phosphatpuffer (pH = 7) geben. Nach sorgfältigem Verschluß der Schliffgläser mit lipoidunlöslichen Kunststoffstopfen werden alle Proben in einer dreidimensionalen Schüttelmaschine gleichmäßig geschüttelt. Anschließend wird das Gemisch in 10 ml-Zentrifugengläser gegossen und 15 min bei 3000 g zentrifugiert. Von den sich bildenden 2 Phasen wird die obere wäßrige Phase mit dem überschüssigen Kupferreagenz durch eine ausgefällte Eiweißschicht von der unteren Chloroformphase getrennt. Mit einer an die Wasserstrahlpumpe angeschlossenen lipoidunlöslichen Kunststoffkapillare wird nun einschließlich der an der Glaswand haftenden Tropfen die obere Kupferphase und anschließend vorsichtig die Eiweißschicht abgesaugt. Sorgfältig vermeidend, daß die Glaswand berührt und damit Kupfer übertragen wird, werden sofort 3 ml des flüchtigen Chloroformrückstandes in ein kleines Schliffglas abpipettiert, das zur Vermeidung von Verdampfung schnell mit einem Glasstopfen verschlossen wird. Erst kurz vor der Extinktionsmessung im Photometer werden 0,5 ml Natriumdiäthylthiocarbaminat-Lösung einpipettiert und nach dem Schütteln das Gemisch in die Eppendorf-Durchlaufküvette gegossen. Die Extinktionen werden gemessen bei 436 nm gegen Wasser.

Von der Extinktion der Proben und des Standards wird die Extinktion des Leerwerts subtrahiert und danach die Konzentration der nichtveresterten Fettsäuren im Serum berechnet nach der Formel

$$c = E_{\text{Probe}} \times \frac{c_{\text{Standard}}}{E_{\text{Standard}}} \times 10 \text{ } (\mu\text{M});$$

der Faktor 10 kommt dadurch zustande, daß beim Standard 5 ml Palmitinsäure-Standardlösung eingesetzt werden, während bei den Proben ein Volumen von nur 0,5 ml Serum eingesetzt wird. Da in unserem Fall  $c_{\text{Standard}} = 40 \mu\text{M}$  beträgt, gilt

$$c = E_{\text{Probe}} \times \frac{400}{E_{\text{Standard}}} \text{ } (\mu\text{M}).$$

Wir arbeiteten bei der Fettsäurenbestimmung mit einem mittleren Variationskoeffizienten von 3,5 %.

## 2.6 Statistische Berechnungen (Geigy 1968)

Die Signifikanz von Unterschieden zwischen Mittelwerten wurde mit Hilfe des t-Tests nach Student bestimmt.

Signifikante Unterschiede sind in den Graphiken und Tabellen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von höchstens  $P < 0,05$  angegeben.

Mittelwerte werden aufgeführt mit  $\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Arbeit

Die mittlere Leistung (Tab. 1) während der ersten 10-minütigen Arbeitsphase war mit 1,161 Watt geringer, als in der zweiten 10-minütigen Arbeitsphase mit 1,462 Watt. Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant. Er rührt wahrscheinlich daher, daß die Probanden, die Belastung nicht kennend, in der ersten Phase zurückhaltender arbeiteten.

Da 1 Watt 6,1183 kpm/min entspricht, sind die angegebenen Werte gleichbedeutend mit 7,10 und 8,94 kpm/min. Wahren (1970) und Jorfeldt et al (1970) ließen am Unterarmmodell mit einer ähnlich hohen Belastung arbeiten, die Wahren als mäßig schwere Arbeit bezeichnet; eine doppelt so große Anstrengung führt innerhalb weniger Minuten zur Erschöpfung.

**Tabelle 1: Leistung der untersuchten Patienten am Handergometer (in Watt)**

| Nr.           | 1. Arbeitsphase | 2. Arbeitsphase |
|---------------|-----------------|-----------------|
| 1             | 1,176           | 1,438           |
| 2             | 1,451           | 2,381           |
| 3             | 1,292           | 0,945           |
| 4             | 1,384           | 1,577           |
| 5             | 1,176           | 1,438           |
| 6             | 1,318           | 2,019           |
| 7             | 0,754           | 0,895           |
| 8             | 0,759           | 1,007           |
| 9             | 1,137           | 1,461           |
| $\Sigma x$    | 10,447          | 13,161          |
| $\bar{x}$     | 1,161           | 1,462           |
| S.D.          | 0,2509          | 0,4956          |
| S.E.M.        | 0,0836          | 0,1652          |
| $p \sim 0,10$ |                 |                 |

### 3.2. Muskeldurchblutung

Die mittlere Muskeldurchblutung (Tab. 2, Abb. 1) betrug in Ruhe nahezu 2 ml/min. 100 g und stieg mit Arbeitsbeginn um das ungefähr 6 - 9fache an, um dann noch in der Arbeitsphase wieder abzufallen. Nach einer Ruhepause von 12 Minuten war der Ausgangswert nahezu erreicht.

Ähnlich hohe Durchblutungswerte in Ruhe fanden Lindbjerg et al. (1965), Munck et al. (1966), Siggaard-Andersen et al. (1967) und N.J. Christensen (1968). Clausen (1973) ermittelte während Arbeit am Bein Werte in unserer Größenordnung.

Der Abfall der Muskeldurchblutung während Arbeit ist möglicherweise ein Artefakt, der durch die Umverteilung ins Fettgewebe wegen der lipophilen Eigenschaft des Xenon bedingt ist, Lindbjerg et al. (1965).

Unter Gabe von Nicotinsäure stieg die Durchblutung in der Ruhephase, von einem durchschnittlichen Ausgangswert von 2,49 ml/min x 100 g, um das ca. 2-fache an. Der Anstieg war innerhalb der 30-minütigen Infusionszeit kontinuierlich ( $p < 0,0005$ ).

Die Muskeldurchblutung in der 2. Arbeitsphase, unter Gabe von Nicotinsäure, war mit der 1. Arbeitsphase fast identisch. Die Durchschnittswerte waren mit 11,82 und 11,40 ml/min x 100 g nahezu gleich.

Tab. 2

Muskeldurchblutung in ml/min x 100 g

| Nr.          | Probe 1 | 2     | 3       | 4     | 5      | 6      | 7     | 8       | 9     | 10     |
|--------------|---------|-------|---------|-------|--------|--------|-------|---------|-------|--------|
| 1            | 1,70    | 1,96  | 6,67    | 6,67  | 1,38   | 2,62   | 2,98  | 8,82    | 7,18  | 1,52   |
| 2            | 1,75    | 1,90  | 12,35   | 11,00 | 3,77   | 4,69   | 5,18  | 12,14   | 11,67 | 2,50   |
| 3            | 1,80    | 1,80  | 11,55   | 10,00 | 3,67   | 4,68   | 7,19  | 11,40   | 9,24  | 2,42   |
| 4            | 2,23    | 2,36  | 11,38   | 8,98  | 1,18   | 4,83   | 5,84  | 12,48   | 7,62  | 1,99   |
| 5            | 1,90    | 2,22  | 11,98   | 10,00 | 2,46   | 5,57   | 5,14  | 14,48   | 7,76  | 1,32   |
| 6            | 1,17    | 2,43  | 15,79   | 11,56 | 3,35   | 4,72   | 5,67  | 14,98   | 12,01 | 1,60   |
| 7            | 1,84    | 1,39  | 18,26   | 12,73 | 2,90   | 6,67   | 8,48  | 12,72   | 11,42 | 2,74   |
| 8            | 1,22    | 1,24  | 7,19    | 5,60  | 1,33   | 2,59   | 2,85  | 5,22    | 4,84  | 1,20   |
| 9            | 1,71    | 1,34  | 11,17   | 9,40  | 2,33   | 3,10   | 3,28  | 10,37   | 9,33  | 2,12   |
| $\Sigma x$   | 15,32   | 16,64 | 106,34  | 85,89 | 22,37  | 39,77  | 46,61 | 102,61  | 81,07 | 17,41  |
| $\bar{x}$    | 1,70    | 1,85  | 11,82   | 9,54  | 2,49   | 4,42   | 5,18  | 11,40   | 9,01  | 1,93   |
| $\epsilon x$ | 31,960  |       | 192,230 |       | 22,370 | 86,380 |       | 183,680 |       | 17,410 |
| $\bar{x}$    | 1,776   |       | 10,679  |       | 2,486  | 4,799  |       | 10,204  |       | 1,934  |
| S.D.         | 0,3877  |       | 3,1668  |       | 1,0160 | 1,6915 |       | 2,9075  |       | 0,5525 |
| S.E.M.       | 0,0914  |       | 0,7462  |       | 0,3387 | 0,3987 |       | 0,6863  |       | 0,1842 |

p &lt; 0,0005

n.s.

n.s.

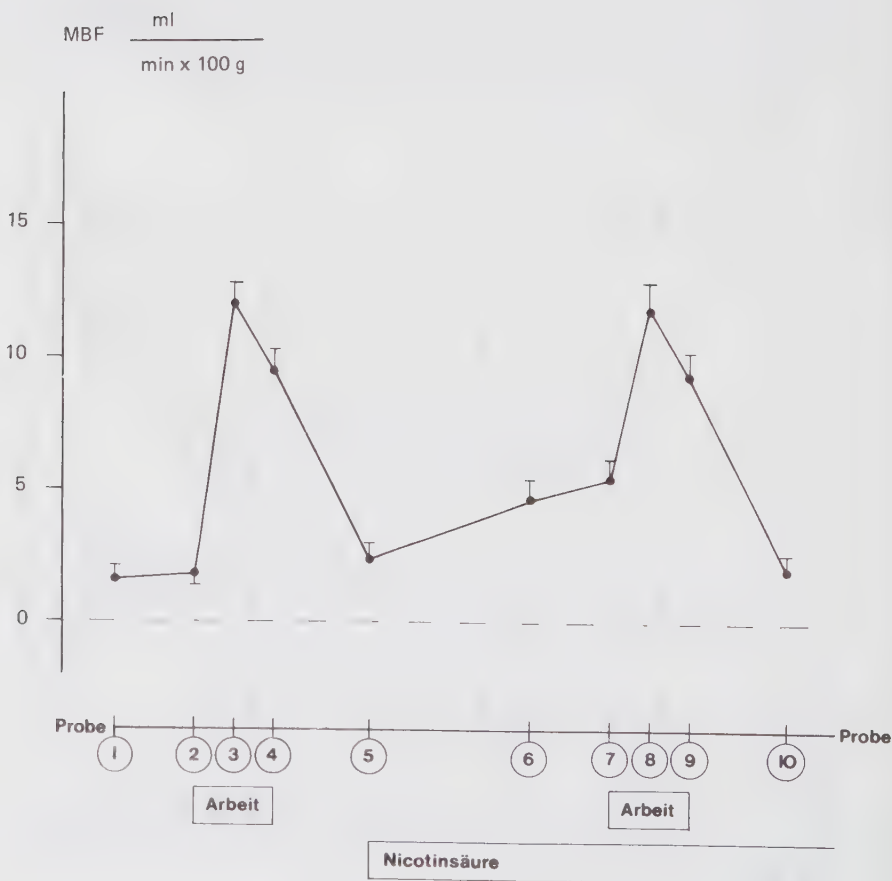


Abb. 1: Muskeldurchblutung in den zwei Arbeitsphasen,  $\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$

### 3.3 Glucose

Der mittlere arterielle Glucosespiegel (Tab. 3, Abb. 2) war in der Ruhepause mit  $6,414 \pm 0,694$  mM und mit  $6,346 \pm 0,622$  mM in der Arbeitsphasenahezu gleich. Unter der Gabe von Nikotinsäure stieg der arterielle Glucosespiegel auf  $6,491 \pm 0,722$  mM in der Ruhephase und auf  $6,666 \pm 0,735$  mM in der 2. Arbeitsphase an, ohne jedoch signifikant zu sein.

Die arteriovenöse Differenz der Glucosekonzentration (Tab. 4, Abb. 2) betrug in Ruhe  $0,213 \pm 0,043$  mM. Bei Arbeitsbeginn fiel die a-v-Differenz deutlich auf  $0,177 \pm 0,053$  mM ab. Noch während der Arbeitsphase nahm die a-v-Differenz wieder zu, um bei Arbeitsende nahezu Ausgangswert zu erreichen. Der Anstieg setzte sich in der Erholungsphase deutlich bis auf  $0,254 \pm 0,057$  mM fort. Unter der Gabe von Nikotinsäure fiel der Wert in der Ruhephase auf  $0,164 \pm 0,043$  mM ab. Zu Beginn der 2. Arbeitsphase fiel auch hier die a-v-Differenz auf  $0,152 \pm 0,040$  mM ab, um noch während der Arbeitsphase wieder nahezu Ausgangswerte zu erreichen. Signifikanzen im Vergleich der Ruhe- und der Arbeitsphasen ergaben sich nicht.

Die Glucoseaufnahme der Muskulatur (Tab. 5, Abb. 3) lag in Ruhe bei  $0,420 \pm 0,097$   $\mu\text{Mol/min} \times 100$  g. Mit Beginn der Arbeitsphase kam es trotz der abnehmenden a-v-Differenz wegen der steigenden Durchblutung zu einer erhöhten Glucoseaufnahme  $1,969 \pm 0,527$   $\mu\text{Mol/min} \times 100$  g. Nach Beendigung der Arbeit fiel der Glucoseumsatz in 12 min auf  $0,582 \pm 0,133$   $\mu\text{Mol/min} \times 100$  g, trotz steigender a-v-Differenz, ab. Unter der Gabe von Nikotinsäure stieg der Glucoseumsatz in der Ruhephase, bei fallender a-v-Differenz, auf  $0,975 \pm 0,285$   $\mu\text{Mol/min} \times 100$  g an ( $p < 0,05$ ). In der 2. Arbeitsphase, unter Nikotinsäure, stieg der Glucoseumsatz wieder stark an  $1,642 \pm 0,493$   $\mu\text{Mol/min} \times 100$  g. Er lag geringfügig unter dem Wert der 1. Arbeitsphase.

Tab. 3 Glucose, arterielle Spiegel in mM

| Nr.        | 1       | 2      | 3       | 4      | 5       | 6       | 7      | 8       | 9      | 10      |
|------------|---------|--------|---------|--------|---------|---------|--------|---------|--------|---------|
| 1          | 8,959   | 8,968  | 8,929   | 8,897  | 8,744   | 9,312   | 10,153 | 10,462  | 9,951  | 10,577  |
| 2          | 4,861   | 4,753  | 4,786   | 4,802  | 4,786   | 4,874   | 5,007  | 5,323   | 5,290  | 5,716   |
| 3          | 4,458   | 4,426  | 4,420   | 4,650  | 4,612   | 4,292   | 4,637  | 4,407   | 4,279  | 4,465   |
| 4          | 5,862   | 5,693  | 5,974   | 5,618  | 5,969   | 5,634   | 5,475  | 5,332   | 5,517  | 5,500   |
| 5          | 13,649  | 13,379 | 13,445  | 12,715 | 13,106  | 13,451  | 13,662 | 13,598  | 13,668 | 13,933  |
| 6          | 4,253   | 4,184  | 4,386   | 4,347  | 4,366   | 4,609   | 4,431  | 4,617   | 4,841  | 4,915   |
| 7          | 6,386   | 6,346  | 6,194   | 6,038  | 6,338   | 6,509   | 6,730  | 7,096   | 7,213  | ./.     |
| 8          | 4,636   | 4,718  | 4,626   | 4,796  | 4,818   | 4,725   | 4,701  | 4,838   | 4,974  | 4,955   |
| 9          | 5,075   | 4,864  | 4,893   | 4,815  | 4,737   | 4,430   | 4,318  | 4,300   | 4,285  | 4,249   |
| $\Sigma x$ | 58,121  | 57,331 | 57,553  | 56,678 | 57,476  | 57,736  | 59,104 | 59,973  | 60,018 | 54,390  |
| $\bar{x}$  | 6,458   | 6,370  | 6,395   | 6,398  | 6,386   | 6,415   | 6,567  | 6,664   | 6,669  | 6,799   |
| $s$        | 6,41400 |        | 6,34617 |        | 6,386   | 6,4911  |        | 6,66617 |        | 6,799   |
| S.D.       | 2,94571 |        | 2,81108 |        | 2,86923 | 3,06343 |        | 3,11886 |        | 3,51909 |
| S.E.M.     | 0,69431 |        | 0,66258 |        | 0,95641 | 0,72206 |        | 0,73512 |        | 1,24419 |

n.s.

n.s.

n.s.

Tab. 4 Glucose,  $\alpha$ -v-Differenz in mM

| Nr.        | 1       | 2       | 3       | 4     | 5       | 6       | 7       | 8       | 9       | 10      |
|------------|---------|---------|---------|-------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| 1          | 0,262   | 0,007   | 0,128   | —     | 0,300   | — 0,192 | 0,071   | 0,013   | 0,051   | 0,396   |
| 2          | 0,290   | 0,231   | 0,150   | 0,319 | 0,296   | — 0,048 | — 0,101 | — 0,032 | — 0,182 | — 0,019 |
| 3          | 0,064   | 0,242   | 0,038   | 0,333 | 0,343   | 0,268   | 0,466   | 0,153   | 0,081   | 0,543   |
| 4          | 0,595   | 0,579   | 0,652   | 0,555 | 0,610   | 0,168   | 0,172   | 0,019   | 0,189   | 0,052   |
| 5          | 0,415   | 0,260   | 0,026   | 0,279 | 0,102   | 0,370   | 0,390   | 0,383   | 0,366   | 0,204   |
| 6          | 0,004   | 0,247   | 0,270   | 0,217 | 0,120   | 0,198   | 0,003   | 0,243   | 0,404   | 0,257   |
| 7          | 0,093   | 0,182   | 0,117   | 0,056 | 0,265   | 0,364   | 0,390   | 0,395   | 0,168   | ./.     |
| 8          | 0,097   | 0,134   | 0,101   | 0,264 | 0,227   | 0,121   | 0,162   | 0       | 0,269   | 0,065   |
| 9          | 0,049   | — 0,013 | — 0,013 | 0,097 | 0,019   | 0,031   | 0,134   | 0,015   | 0,182   | 0,253   |
| $\Sigma x$ | 1,969   | 1,869   | 1,469   | 1,730 | 2,282   | 1,280   | 1,687   | 1,219   | 1,528   | 1,751   |
| $\bar{x}$  | 0,219   | 0,207   | 0,163   | 0,192 | 0,254   | 0,142   | 0,187   | 0,135   | 0,170   | 0,219   |
| $\bar{x}$  | 0,21322 |         | 0,17772 |       | 0,254   | 0,16483 |         | 0,15261 |         | 0,219   |
| S.D.       | 0,18386 |         | 0,22680 |       | 0,17164 | 0,18546 |         | 0,17014 |         | 0,18799 |
| S.E.M.     | 0,04336 |         | 0,05334 |       | 0,05721 | 0,04371 |         | 0,04010 |         | 0,06646 |

n.s.

n.s.

n.s.

Tab. 5 Glucose, Umsatz in  $\mu\text{Mol}/\text{min} \times 100 \text{ g}$ 

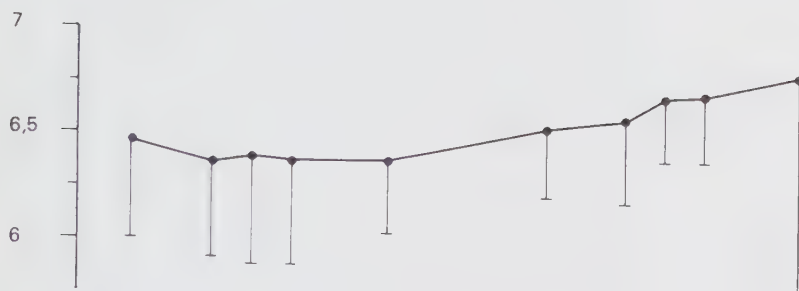
| Nr.        | 1       | 2       | 3       | 4       | 5     | 6       | 7       | 8       | 9       | 10      |
|------------|---------|---------|---------|---------|-------|---------|---------|---------|---------|---------|
| 1          | 0,615   | 0,014   | 0,840   | — 2,601 | 0,414 | — 0,503 | 0,212   | 0,115   | 0,366   | 0,602   |
| 2          | 0,508   | 0,439   | 1,853   | 3,509   | 1,116 | — 0,225 | — 0,523 | — 0,388 | — 2,124 | — 0,048 |
| 3          | 0,115   | 0,436   | 0,439   | 3,330   | 1,222 | 1,254   | 3,351   | 1,744   | 0,748   | 1,314   |
| 4          | 1,327   | 1,366   | 7,420   | 4,956   | 0,720 | 0,811   | 1,004   | 0,237   | 1,440   | 0,103   |
| 5          | 0,789   | 0,577   | 0,311   | 2,790   | 0,251 | 2,061   | 2,005   | 5,546   | 2,840   | 0,269   |
| 6          | 0,005   | 0,600   | 4,263   | 2,509   | 0,402 | 0,935   | 0,017   | 4,090   | 4,852   | 0,411   |
| 7          | 0,171   | 0,23    | 2,136   | 0,713   | 0,769 | 2,537   | 3,307   | 5,024   | 1,919   | ./.     |
| 8          | 0,118   | 0,166   | 0,726   | 1,478   | 0,302 | 0,313   | 0,462   | 0,000   | 1,302   | 0,078   |
| 9          | 0,084   | — 0,017 | — 0,145 | 0,912   | 0,044 | 0,096   | 0,440   | 0,156   | 1,698   | 0,536   |
| $\Sigma x$ | 3,732   | 3,834   | 17,857  | 17,596  | 5,240 | 7,279   | 10,275  | 16,275  | 13,041  | 3,265   |
| $\bar{x}$  | 0,415   | 0,420   | 1,984   | 1,995   | 0,582 | 0,809   | 1,142   | 1,836   | 1,449   | 0,408   |
| $s$        | 0,42033 |         | 1,96961 |         | 0,582 | 0,97522 |         | 1,64250 |         | 0,408   |
| S.D.       | 0,41563 |         | 2,23997 |         | 0,401 | 1,21267 |         | 2,09480 |         | 0,431   |
| S.E.M.     | 0,09796 |         | 0,52796 |         | 0,133 | 0,28583 |         | 0,49375 |         | 0,152   |

$p < 0,05$

n.s.

n.s.

Glucose, arteriell  
mM



Glucose, a-v  
mM

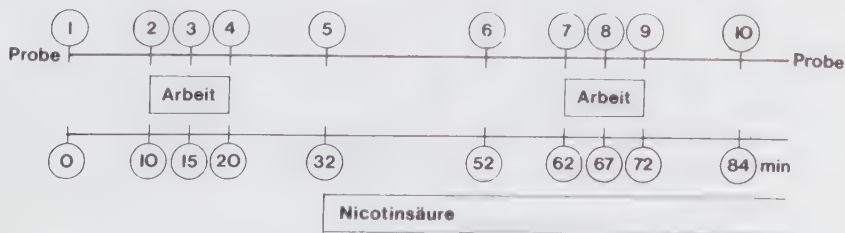
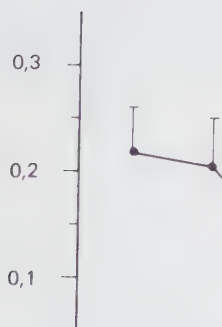


Abb. 2: Glucose, arterielle Spiegel und a-v-Differenz;  $\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$

Glucose-Umsatz  
 $\mu\text{Mol/min} \times 100 \text{ g}$

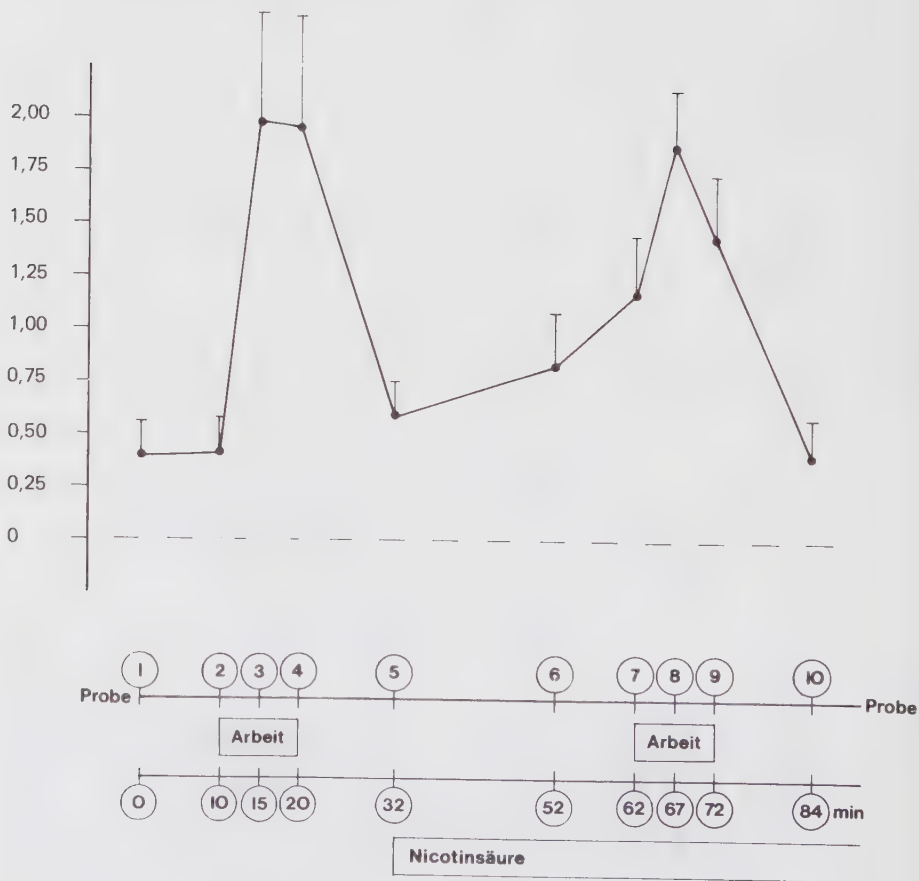


Abb. 3: Glucose-Umsatz  $\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$

### 3.4. Lactat

Der arterielle Lactatspiegel (Tab. 6, Abb. 4) lag in Ruhe bei  $0,952 \pm 0,069$  mM und stieg während der Arbeitsphase auf  $1,061 \pm 0,070$  mM an ( $p < 0,05$ ), um in der Erholungsphase wieder langsam auf  $0,986 \pm 0,113$  mM abzufallen. Unter der Gabe von Nicotinsäure stieg der arterielle Lactatspiegel in Ruhe kontinuierlich auf  $1,142 \pm 0,077$  mM an ( $p < 0,05$ ) und erreichte damit höhere Werte als in der 1. Arbeitsphase. In der 2. Arbeitsphase, unter Nicotinsäure, stieg der art. Lactatspiegel sehr rasch auf  $1,313 \pm 0,076$  mM an ( $p < 0,0125$ ), um in der Ruhephase langsam abzufallen.

Bei der a-v-Differenz der Lactatkonzentration (Tab. 7, Abb. 4) wurden überwiegend negative Werte gemessen, d. h. Lactat wurde praktisch zu jeder Zeit von der Muskulatur abgegeben. Eine Ausnahme war der Proband Nr. 7 (K. H., Diabetes und Hyperlipidämie IV), bei dem nur positive Werte gemessen wurden. Bei ihm mußte in der 2. Arbeitsphase der Versuch wegen eines Kreislaufkollapses vorzeitig beendet werden.

In Ruhe betrug die a-v-Differenz  $-0,079 \pm 0,036$  mM. Mit Arbeitsbeginn erfolgte ein Anstieg auf  $-0,833 \pm 0,215$  mM ( $p < 0,05$ ), um in der Ruhephase rasch auf  $-0,203 \pm 0,120$  mM abzufallen. Unter Nicotinsäure fiel die a-v-Differenz langsam weiter auf  $-0,056 \pm 0,031$  mM ab. In der 2. Arbeitsphase kam es rasch zu einem Anstieg auf  $-0,558 \pm 0,157$  mM, um nach Arbeitsende wieder rasch abzufallen. Der Vergleich der beiden Arbeitsphasen war nicht signifikant. Nach 12 Minuten Ruhe war der Ausgangswert nahezu erreicht  $-0,092 \pm 0,034$  mM.

Der errechnete Lactatumsatz (Tab. 8, Abb. 5) lag in Ruhe bei  $-0,141 \pm 0,066$   $\mu\text{Mol/min} \times 100$  g. Mit Arbeitsbeginn kam es zu einer exzessiven Erhöhung der Lactatabgabe ( $p < 0,005$ ), um bereits während der Arbeit wieder abzufallen. Der rasche Abfall setzte sich in der Ruhephase auf  $-0,706 \pm 0,421$   $\mu\text{Mol/min} \times 100$  g fort. Unter Nicotinsäure verlangsamte sich der Abfall auf  $-0,260 \pm 0,169$   $\mu\text{Mol/min} \times 100$  g, ohne signifikant zu sein. In der 2. Arbeitsphase, unter Nicotinsäure, stieg die Lactatabgabe rasch auf  $-8,743$   $\mu\text{Mol/min} \times 100$  g an und lag nur geringfügig niedriger als in der 1. Arbeitsphase (n. s.). Die Reduktion der Lactatproduktion war nach der 2. Arbeitsphase rascher, ohne signifikant zu sein. Nach 12 Minuten Ruhe lag das freigesetzte Lactat mit  $-0,183 \pm 0,084$   $\mu\text{Mol/min} \times 100$  g nahe dem Ausgangsruhwert.

Tab. 6: Lactat, arterielle Spiegel in mM

| Nr.        | 1     | 2     | 3     | 4      | 5     | 6      | 7      | 8      | 9      | 10     |
|------------|-------|-------|-------|--------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 1          | 0,650 | 0,653 | 0,682 | 0,751  | 0,672 | 0,871  | 0,870  | 1,043  | 1,032  | 0,884  |
| 2          | 0,392 | 0,467 | 0,523 | 0,512  | 0,502 | 0,665  | 0,692  | 0,784  | 0,935  | 1,214  |
| 3          | 0,823 | 0,821 | 1,141 | 1,117  | 0,974 | 0,876  | 0,908  | 1,065  | 1,157  | 1,039  |
| 4          | 1,190 | 1,200 | 1,433 | 1,311  | 1,646 | 1,773  | 1,796  | 1,849  | 1,956  | 2,088  |
| 5          | 1,524 | 1,395 | 1,514 | 1,509  | 1,288 | 1,425  | 1,535  | 1,639  | 1,659  | 1,555  |
| 6          | 0,993 | 0,936 | 1,082 | 1,1186 | 0,933 | 1,205  | 1,215  | 1,415  | 1,512  | 1,417  |
| 7          | 0,947 | 0,99  | 1,098 | 1,015  | 0,089 | 1,111  | 1,276  | 1,471  | 1,453  | ./.    |
| 8          | 1,002 | 0,965 | 0,944 | 0,941  | 0,832 | 0,954  | 1,048  | 1,112  | 1,125  | 0,994  |
| 9          | 1,101 | 1,078 | 1,153 | 1,190  | 1,125 | 1,157  | 1,179  | 1,225  | 1,207  | 1,148  |
| $\Sigma x$ | 8,622 | 8,514 | 9,570 | 9,532  | 8,870 | 10,037 | 10,519 | 11,603 | 12,036 | 10,339 |
| $\bar{x}$  | 0,958 | 0,946 | 1,063 | 1,059  | 0,986 | 1,115  | 1,169  | 1,289  | 1,337  | 1,292  |
| $\bar{x}$  | 0,952 |       | 1,061 |        | 0,986 |        | 1,142  |        | 1,313  | 1,292  |
| S.D.       | 0,292 |       | 0,299 |        | 0,338 |        | 0,329  |        | 0,323  | 0,390  |
| S.E.M.     | 0,069 |       | 0,070 |        | 0,113 |        | 0,077  |        | 0,076  | 0,138  |

$p < 0,05$

$p < 0,0125$

n.s.

Tab. 7: Lactat, a-v-Differenz in mM

| Nr.        | 1      | 2      | 3      | 4      | 5      | 6      | 7      | 8      | 9      | 10     |
|------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 1          | -0,133 | -0,118 | -0,529 | -0,838 | -0,242 | -0,002 | -0,017 | -0,354 | -0,111 | -0,062 |
| 2          | -0,205 | -0,251 | -0,545 | -0,357 | -0,367 | -0,267 | -0,282 | -0,473 | -0,581 | -0,009 |
| 3          | -0,067 | -0,578 | -2,936 | -2,513 | -1,038 | -0,317 | -0,198 | -1,563 | -1,014 | -0,299 |
| 4          | -0,011 | -0,029 | -0,196 | -0,475 | +0,234 | -0,008 | -0,042 | -0,296 | -0,251 | -0,148 |
| 5          | +0,038 | +0,053 | -1,023 | -1,063 | -0,181 | -0,003 | +0,115 | -0,999 | -0,761 | -0,123 |
| 6          | -0,089 | -0,072 | -1,697 | -2,181 | -0,118 | -0,033 | -0,076 | -2,338 | -1,330 | -0,011 |
| 7          | +0,047 | +0,086 | +0,058 | +0,094 | +0,041 | +0,066 | +0,122 | +0,147 | +0,058 | /.     |
| 8          | -0,060 | -0,027 | -0,152 | -0,147 | -0,053 | -0,001 | +0,032 | -0,045 | -0,043 | -0,033 |
| 9          | -0,011 | -0,008 | -0,219 | -0,270 | -0,032 | -0,091 | -0,002 | -0,044 | -0,045 | -0,040 |
| $\Sigma x$ | -0,471 | -0,944 | -7,239 | -7,750 | -1,826 | -0,656 | -0,348 | -5,965 | -4,078 | -0,735 |
| $\bar{x}$  | -0,052 | -0,105 | -0,804 | -0,861 | -0,203 | -0,073 | -0,039 | -0,663 | -0,453 | -0,092 |
| $\bar{x}$  | -0,079 | -0,833 | -0,203 | -0,056 | -0,056 | -0,056 | -0,056 | -0,558 | -0,092 | -0,092 |
| S.D.       | 0,152  | 0,911  | 0,359  | 0,130  | 0,359  | 0,130  | 0,130  | 0,667  | 0,097  | 0,097  |
| S.E.M.     | 0,036  | 0,215  | 0,120  | 0,031  | 0,120  | 0,031  | 0,031  | 0,157  | 0,034  | 0,034  |



Tab. 8: Lactat, Umsatz in  $\mu\text{Mol}/\text{min} \times 100 \text{ g}$

| Nr.        | 1       | 2       | 3        | 4        | 5       | 6       | 7       | 8        | 9        | 10      |
|------------|---------|---------|----------|----------|---------|---------|---------|----------|----------|---------|
| 1          | - 0,192 | - 0,231 | - 3,529  | - 5,589  | - 0,334 | - 0,005 | - 0,050 | - 3,122  | - 0,797  | - 0,094 |
| 2          | - 0,359 | - 0,477 | - 6,731  | - 3,927  | - 1,384 | - 1,252 | - 1,461 | - 5,740  | - 6,780  | - 0,023 |
| 3          | - 0,121 | - 1,040 | - 33,910 | - 25,130 | - 3,809 | - 1,484 | - 1,424 | - 17,818 | - 9,369  | - 0,724 |
| 4          | - 0,025 | - 0,068 | - 2,230  | - 4,242  | + 0,276 | - 0,039 | - 0,245 | - 3,694  | - 1,913  | - 0,295 |
| 5          | + 0,072 | + 0,118 | - 12,256 | - 10,630 | - 0,445 | - 0,017 | + 0,591 | - 14,466 | - 5,905  | - 0,162 |
| 6          | - 0,104 | - 0,175 | - 26,796 | - 25,212 | - 0,630 | - 0,156 | - 0,431 | - 35,023 | - 15,973 | - 0,018 |
| 7          | + 0,086 | + 0,119 | + 1,059  | + 1,197  | + 0,119 | + 0,460 | + 1,035 | + 1,870  | + 0,662  | /.      |
| 8          | - 0,073 | - 0,033 | - 1,093  | - 0,823  | - 0,070 | - 0,003 | + 0,091 | - 0,235  | - 0,208  | - 0,040 |
| 9          | - 0,019 | - 0,011 | - 2,446  | - 2,538  | - 0,075 | - 0,282 | - 0,007 | - 0,456  | - 0,420  | - 0,106 |
| $\Sigma x$ | - 0,735 | - 1,798 | - 87,932 | - 76,894 | - 6,352 | - 2,778 | - 1,901 | - 78,684 | - 40,703 | - 1,462 |
| $\bar{x}$  | - 0,082 | - 0,200 | - 9,770  | - 8,544  | - 0,706 | - 0,309 | - 0,211 | - 8,743  | - 4,523  | - 0,183 |
| $\bar{x}$  | - 0,141 |         | - 9,157  |          | - 0,706 | - 0,260 |         | - 6,633  |          | - 0,183 |
| S.D.       | 0,274   |         | 10,936   |          | 1,262   | 0,716   |         | 9,236    |          | 0,237   |
| S.E.M.     | 0,066   |         | 2,578    |          | 0,421   | 0,169   |         | 2,177    |          | 0,084   |

n.s.

n.s.

n.s.

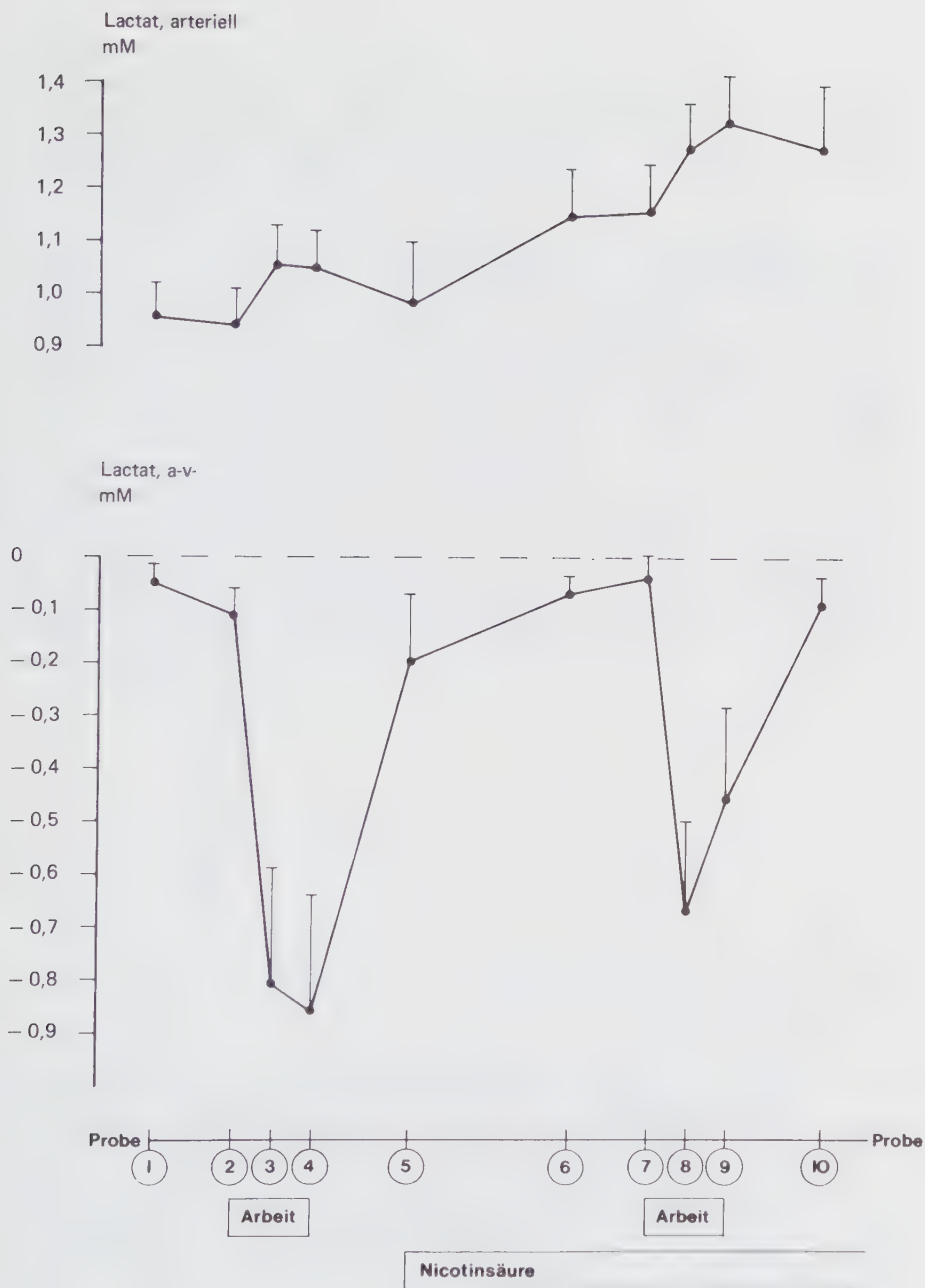


Abb. 4: Lactat, arterielle Spiegel und a-v-Differenz;  $\bar{x} \pm S.E.M.$

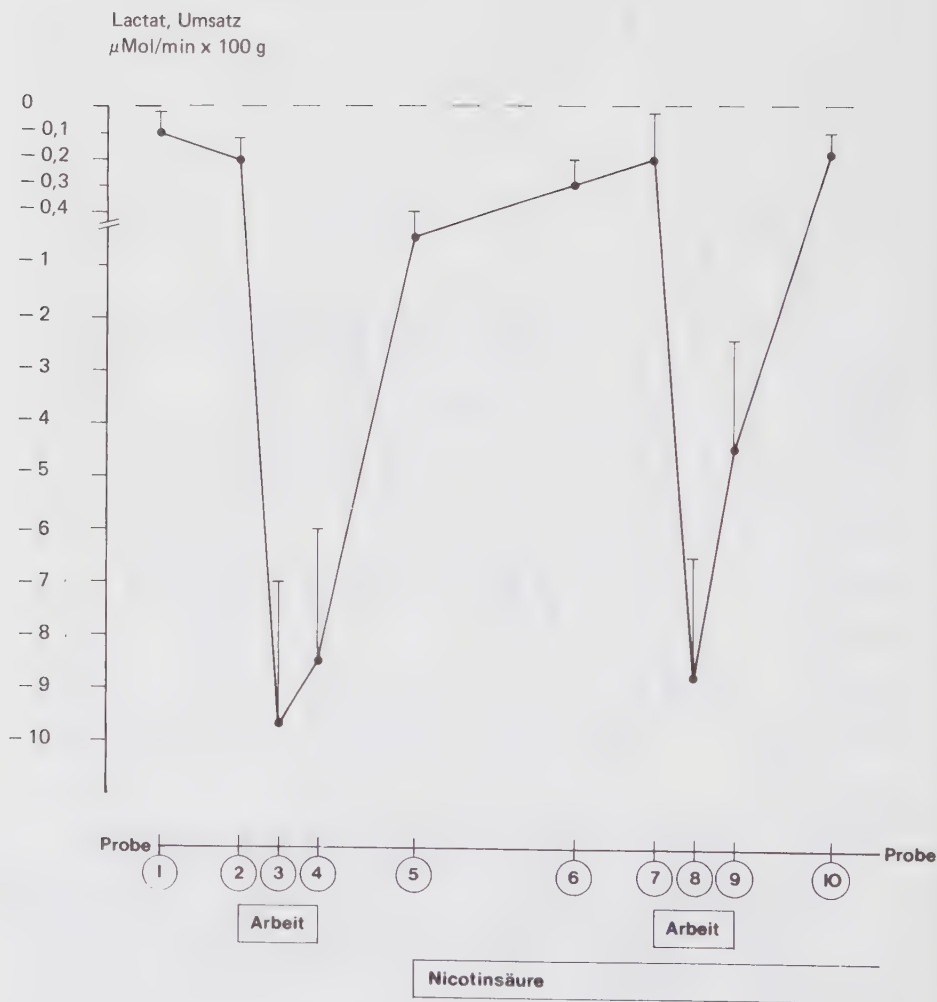


Abb. 5: Lactat-Umsatz;  $\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$

### 3.5. Pyruvat

Der arterielle Pyruvatspiegel (Tab. 9, Abb. 6) lag in Ruhe bei  $71,183 \pm 7,282 \mu\text{M}$ . In der 1. Arbeitsphase kam es zu einem geringen Anstieg auf  $72,290 \pm 6,142 \mu\text{M}$  ohne signifikant zu sein. In der Erholungsphase stieg der arterielle Pyruvatspiegel zuerst langsam und dann, unter Gabe von Nicotinsäure, sehr rasch auf einen Wert von  $88,860 \pm 4,797 \mu\text{M}$  ( $p < 0,05$ ). In der 2. Arbeitsphase, unter Nicotinsäure, stieg der arterielle Pyruvatspiegel weiter auf  $94,990 \pm 4,888 \mu\text{M}$  an ( $p < 0,01$ ), um in der Ruhephase langsam abzufallen.

Bei den arteriovenösen Differenzen der Pyruvatspiegel (Tab. 10, Abb. 6) kamen bei den einzelnen Stichproben im Gegensatz zum Lactat durchaus positive Einzelwerte vor. In Ruhe bewegten sich die Mittelwerte der a-v-Differenzen um  $0 \text{ mM}$  ( $-2,47 \pm 3,32 \mu\text{M}$ ). Mit Arbeitsbeginn wurde Pyruvat ins Venenblut abgegeben. Die a-v-Differenz während der 1. Arbeitsphase betrug  $-18,77 \pm 3,85 \mu\text{M}$ . In der Erholungsphase stieg die mittlere a-v-Differenz auf  $-11,66 \pm 6,54 \mu\text{M}$  an. Unter Nicotinsäure kam es zu einem weiten Anstieg auf  $-6,63 \pm 3,14 \mu\text{M}$ . Der Vergleich beider Ruhephasen war nicht signifikant. In der 2. Arbeitsphase, unter Gabe von Nicotinsäure, kam es trotz Anstiegs des arteriellen Pyruvatspiegels von  $72,290$  auf  $94,990 \mu\text{M}$ , zu einem Abfall der a-v-Differenz auf  $-9,83 \pm 4,03 \mu\text{M}$ . Der Vergleich beider Arbeitsphasen war nicht signifikant. In der Ruhephase stieg die a-v-Differenz auf  $-0,45 \pm 8,42 \mu\text{M}$ . Der Vergleich beider Ruhephasen war nicht signifikant.

Der Pyruvat-Umsatz (Tab. 11, Abb. 7) betrug entsprechend der a-v-Differenz in Ruhe  $-3,72 \pm 6,05 \text{ nMol/min} \times 100 \text{ g}$ . Während der 1. Arbeitsphase kam es zu einem initial betonten Efflux auf  $-209,44 \pm 47,32 \text{ nMol/min} \times 100 \text{ g}$ , der entsprechend der Durchblutungsgröße noch unter fortwährender Arbeit wieder abnahm. In der Erholungsphase sank der Pyruvatumsatz auf  $-39,77 \pm 16,87 \text{ nMol/min} \times 100 \text{ g}$ . Unter Gabe von Nicotinsäure fiel der Wert nicht weiter ab  $-33,62 \pm 17,11 \text{ nMol/min} \times 100 \text{ g}$ . In der 2. Arbeitsphase, unter Nicotinsäuregabe, stieg der Pyruvatumsatz auf  $-94,63 \pm 44,53 \text{ nMol/min} \times 100 \text{ g}$  an. Er war damit signifikant geringer als in der 1. Arbeitsphase ( $p < 0,05$ ).

Tab. 9: Pyruvat, arterielle Spiegel in  $\mu\text{M}$

| Nr.        | 1      | 2      | 3      | 4      | 5      | 6      | 7      | 8      | 9      | 10     |
|------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 1          | 46,07  | 44,54  | 45,56  | 49,65  | 58,87  | 65,52  | 72,18  | 71,15  | 71,67  | 67,57  |
| 2          | 58,36  | 52,21  | 62,45  | 50,68  | 58,87  | 67,57  | 101,36 | 80,88  | 119,78 | 92,14  |
| 3          | 53,75  | 47,09  | 62,96  | 61,94  | 63,99  | 60,92  | 67,06  | 78,83  | 68,08  | 71,15  |
| 4          | 71,15  | 72,18  | 81,90  | 73,20  | 100,84 | 125,93 | 114,67 | 119,78 | 140,26 | 131,05 |
| 5          | 117,23 | 86,00  | 90,09  | 87,53  | 66,55  | 84,46  | 86,00  | 81,90  | 79,34  | 68,59  |
| 6          | 43,51  | 36,86  | 43,00  | 48,12  | 44,02  | 98,80  | 96,24  | 100,84 | 122,86 | 142,31 |
| 7          | 46,58  | 53,24  | 56,31  | 60,40  | 60,40  | 68,08  | 90,40  | 95,93  | 80,27  | /.     |
| 8          | 101,36 | 91,12  | 88,56  | 77,81  | 67,57  | 80,37  | 87,53  | 91,63  | 93,17  | 74,23  |
| 9          | 134,12 | 125,93 | 130,02 | 131,05 | 135,65 | 124,39 | 108,01 | 108,01 | 105,45 | 95,21  |
| $\Sigma x$ | 672,13 | 609,12 | 660,85 | 640,38 | 656,76 | 776,04 | 823,45 | 828,95 | 880,88 | 742,25 |
| $\bar{x}$  | 74,68  | 67,68  | 73,43  | 71,15  | 72,97  | 86,23  | 91,49  | 92,11  | 97,88  | 92,78  |
| $\bar{x}$  | 71,183 |        | 72,290 |        | 72,970 | 88,860 |        | 94,990 |        | 92,780 |
| S.D.       | 30,896 |        | 26,061 |        | 27,950 | 20,359 |        | 20,741 |        | 29,171 |
| S.E.M.     | 7,282  |        | 6,142  |        | 9,317  | 4,797  |        | 4,888  |        | 10,313 |

$p < 0,05$

$p < 0,01$

n.s.

Tab. 10: Pyruvat, a-v-Differenz in  $\mu\text{M}$

| Nr.        | 1      | 2      | 3       | 4       | 5       | 6      | 7      | 8       | 9      | 10     |
|------------|--------|--------|---------|---------|---------|--------|--------|---------|--------|--------|
| 1          | -13,31 | -16,38 | -28,67  | -19,97  | -5,63   | -12,29 | -3,58  | -12,80  | +2,56  | +5,63  |
| 2          | +10,24 | -1,03  | -14,34  | -29,69  | -13,82  | -4,10  | +17,41 | -18,94  | +11,26 | -20,99 |
| 3          | +18,43 | -22,02 | -36,86  | -40,95  | -59,89  | -37,88 | +3,58  | -41,98  | -24,06 | -19,97 |
| 4          | -18,43 | -9,72  | -14,34  | -20,48  | -3,59   | -3,58  | +0,52  | -9,22   | 0,00   | +25,09 |
| 5          | +10,24 | +23,55 | -15,87  | -13,31  | -13,82  | -20,99 | -9,21  | -17,92  | -38,91 | -9,73  |
| 6          | -5,12  | -9,21  | -38,90  | -48,12  | -15,87  | +16,38 | -1,53  | +7,67   | +30,72 | +44,54 |
| 7          | -22,01 | -14,84 | -18,94  | -10,75  | -1,03   | -23,55 | -15,05 | -15,15  | -14,93 | ./.    |
| 8          | +10,24 | +4,61  | +12,29  | -1,02   | +4,09   | +2,56  | -9,22  | -11,26  | -7,67  | -13,82 |
| 9          | +8,70  | +1,54  | -3,59   | +5,63   | +4,60   | -6,14  | -12,80 | -4,61   | -11,78 | -14,34 |
| $\Sigma x$ | -1,02  | -4,35  | -159,22 | -178,66 | -104,96 | -89,51 | -29,88 | -124,21 | -52,82 | -3,59  |
| $\bar{x}$  | -0,11  | -0,48  | -17,69  | -19,85  | -11,66  | -9,95  | -3,32  | -13,80  | -5,87  | -0,45  |
| $s$        | -2,47  |        | -18,77  |         | -11,66  |        | -6,63  |         | -9,83  | -0,45  |
| S.D.       | 14,09  |        | 16,36   |         | 19,62   |        | 13,32  |         | 17,11  | 23,82  |
| S.E.M.     | 3,32   |        | 3,85    |         | 6,54    |        | 3,14   |         | 4,03   | 8,42   |

— n.s. —

— n.s. —

n.s.

Tab. 11: Pyruvat, Umsatz in  $\mu\text{Mol}/\text{min} \times 100 \text{ g}$

| Nr.        | 1       | 2       | 3        | 4        | 5        | 6        | 7        | 8        | 9        | 10      |
|------------|---------|---------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|---------|
| 1          | - 22,63 | - 32,10 | - 191,23 | - 133,20 | - 7,77   | - 32,20  | - 10,67  | - 112,90 | + 18,38  | + 8,56  |
| 2          | + 17,92 | - 1,96  | - 177,10 | - 326,59 | - 52,10  | - 19,23  | + 90,18  | - 229,93 | + 131,40 | - 52,48 |
| 3          | + 33,17 | - 39,64 | - 425,73 | - 409,50 | - 219,80 | - 177,28 | + 25,74  | - 478,57 | - 222,31 | - 48,33 |
| 4          | - 16,20 | - 22,94 | - 163,19 | - 182,89 | - 4,24   | - 17,29  | + 3,04   | - 115,07 | 0,00     | + 49,93 |
| 5          | + 19,46 | + 52,28 | - 190,12 | - 13,31  | - 34,00  | - 116,36 | - 47,34  | - 259,48 | - 301,94 | - 12,84 |
| 6          | - 5,99  | - 22,38 | - 614,23 | - 556,27 | - 53,16  | + 77,31  | - 8,68   | + 114,90 | + 368,95 | + 71,26 |
| 7          | - 40,50 | - 20,63 | - 345,84 | - 136,85 | - 2,99   | - 164,14 | - 127,62 | - 192,71 | - 170,61 | ./.     |
| 8          | + 12,49 | + 5,72  | + 88,37  | - 5,71   | + 5,44   | + 6,63   | - 26,28  | - 58,72  | - 37,12  | - 16,58 |
| 9          | + 14,88 | + 2,06  | - 40,10  | + 52,92  | + 10,72  | - 19,10  | - 41,98  | - 47,81  | - 109,91 | - 30,40 |
| $\Sigma x$ | + 12,60 | - 79,59 | - 2059,1 | 1711,4   | - 357,90 | - 461,66 | - 143,61 | - 1380,3 | - 323,16 | - 30,88 |
| $\bar{x}$  | + 1,40  | - 8,84  | - 228,80 | - 190,16 | - 39,77  | - 51,30  | - 15,96  | - 153,37 | - 35,91  | - 3,86  |
| $\bar{x}$  | - 3,72  |         | - 209,44 |          | - 39,77  | - 33,62  |          | - 94,63  |          | - 3,86  |
| S.D.       | 25,67   |         | 200,76   |          | 71,59    | 72,60    |          | 188,95   |          | 44,68   |
| S.E.M.     | 6,05    |         | 47,32    |          | 16,87    | 17,11    |          | 44,53    |          | 15,79   |

n.s.

p < 0,05

n.s.

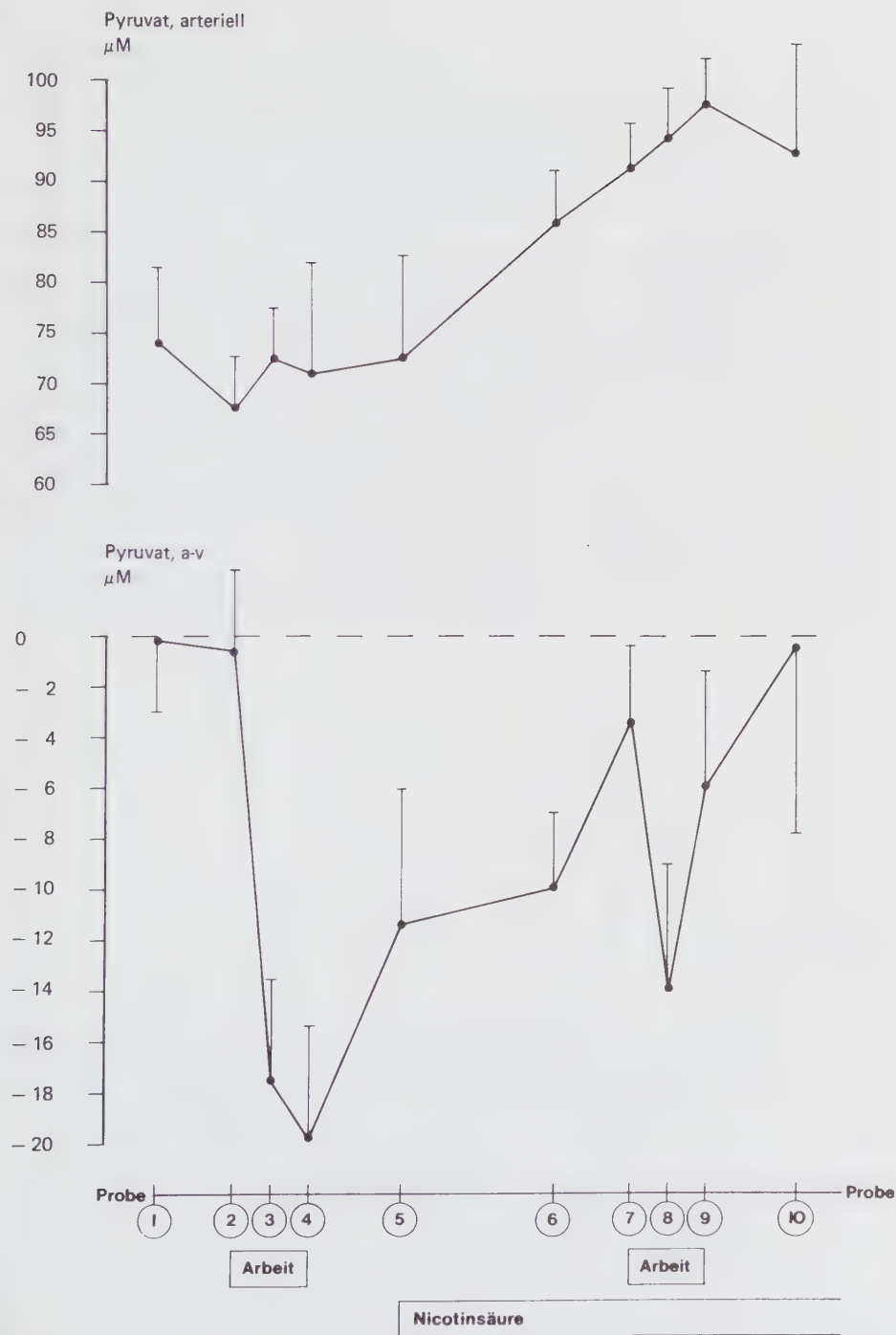


Abb. 6: Pyruvat, arterielle Spiegel und a-v-Differenz;  $\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$

Pyruvat, Umsatz  
nMol/min x 100 g

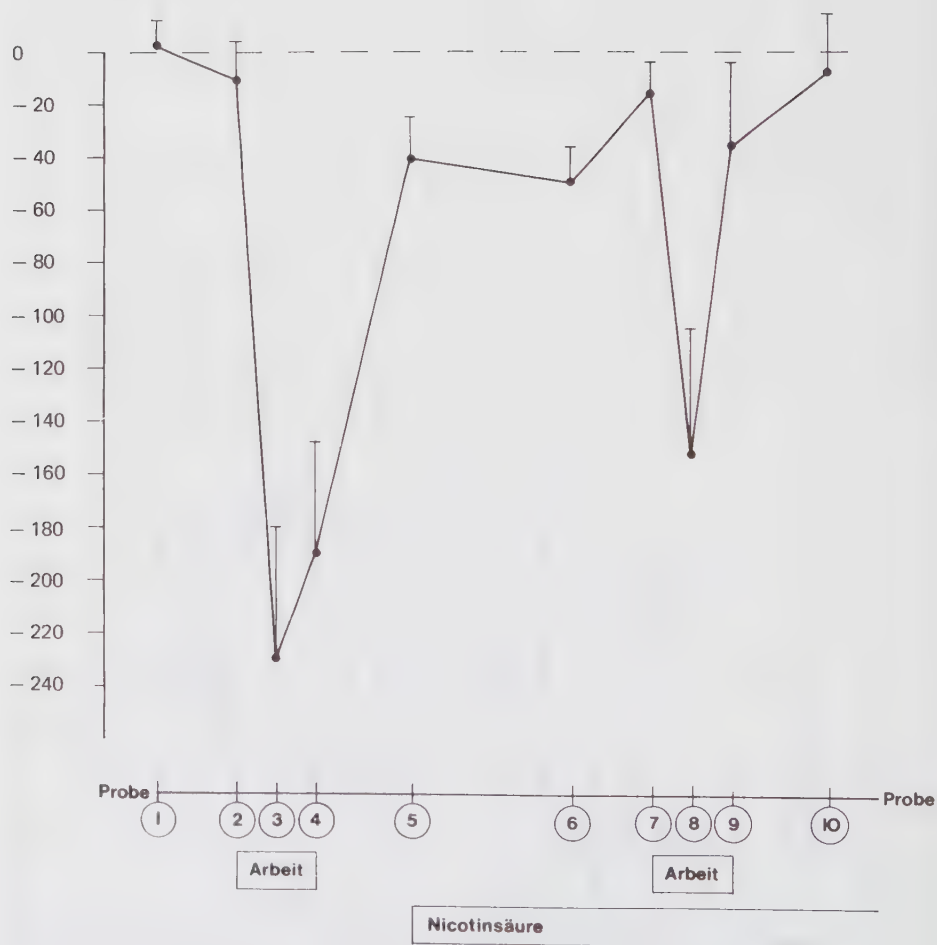


Abb. 7: Pyruvat-Umsatz;  $\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$

### 3.6. Freie Fettsäuren

Die arteriellen Spiegel der freien Fettsäuren (Tab. 12, Abb. 8) lagen in Ruhe bei  $665,35 \pm 75,31 \mu\text{Val}$ . Während der 1. Arbeitsphase kam es zu einem leichten Anstieg auf  $797,21 \pm 67,89 \mu\text{Val}$ . Der Anstieg setzte sich in der Ruhephase weiter fort. Unter Gabe von Nicotinsäure fiel der arterielle Spiegel der freien Fettsäure auf  $433,25 \pm 55,66 \mu\text{Val}$  ab ( $p < 0,0125$ ). In der 2. Arbeitsphase, unter Gabe von Nicotinsäure, fiel der Wert weiter auf  $319,02 \pm 41,19 \mu\text{Val}$  ab. Der Vergleich der beiden Arbeitsphasen ergab eine Signifikanz von  $p < 0,0005$ . Nach Arbeitsende erfolgte im Gegensatz zur 1. Erholungsphase ein Abfall auf  $270,92 \pm 53,29 \mu\text{Val}$  ( $p < 0,005$ ).

Die a-v-Differenz der freien Fettsäuren (Tab. 13, Abb. 8) war in Ruhe  $-10,09 \pm 52,41 \mu\text{Val}$ . Der negative Wert ergab sich durch hohe negative Werte der Probanden mit Hyperlipidämie. Während der 1. Arbeitsphase kam es zu einem Anstieg auf  $97,57 \pm 37,74 \mu\text{Val}$ . In der Erholungsphase fiel die a-v-Differenz auf  $-23,53 \pm 104,73 \mu\text{Val}$  ab. Unter Nicotinsäuregabe fiel die a-v-Differenz initial noch weiter ab, um dann auf  $-14,53 \pm 33,94 \mu\text{Val}$  anzusteigen. In der 2. Arbeitsphase, unter Nicotinsäuregabe, stieg die a-v-Differenz auf  $112,25 \pm 23,22 \mu\text{Val}$ . Der Vergleich der beiden Arbeitsphasen war nicht signifikant. Auffallend war, daß es in beiden Arbeitsphasen zu einem raschen uptake der freien Fettsäuren am Arbeitsbeginn kam.

Der Umsatz an freien Fettsäuren (Tab. 14, Abb. 9) war in Ruhe  $-38,0 \pm 103,9 \text{ nVal/min} \times 100 \text{ g}$ . Der negative Wert ergab sich durch die negativen a-v-Differenzen der Probanden mit Hyperlipidämie. In der 1. Arbeitsphase stieg der Umsatz auf  $1153,5 \pm 441,6 \text{ nVal/min} \times 100 \text{ g}$ , um in der Erholungsphase auf  $-76,6 \pm 213,8 \text{ nVal/min} \times 100 \text{ g}$  abzufallen. Der Abfall setzte sich in der Ruhephase unter Gabe von Nicotinsäure fort  $-120,1 \pm 163,6 \text{ nVal/min} \times 100 \text{ g}$ . In der 2. Arbeitsphase stieg der Umsatz der freien Fettsäuren auf  $1114,3 \pm 210,8 \text{ nVal/min} \times 100 \text{ g}$ . In der 1. und 2. Arbeitsphase fanden sich fast identische Umsatzwerte  $1153,5$  und  $1114,3 \text{ nVal/min} \times 100 \text{ g}$ .

Tab. 12: Freie Fettsäuren, arterielle Spiegel in  $\mu\text{Val}$

| Nr.        | 1       | 2       | 3       | 4       | 5       | 6       | 7       | 8       | 9       | 10      |
|------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| 1          | 881,76  | 910,95  | 925,55  | 931,39  | 1086,13 | 779,56  | 712,41  | 677,37  | 757,18  | 446,71  |
| 2          | 752,29  | 840,37  | 1023,85 | 913,76  | 814,67  | 735,78  | 532,11  | 411,01  | 267,89  | 288,07  |
| 3          | 798,49  | 709,43  | 819,62  | 899,62  | 978,11  | 759,25  | 632,45  | 547,92  | 470,94  | 457,36  |
| 4          | 1181,05 | 1322,10 | 1414,73 | 1282,11 | 1052,63 | 703,16  | 578,94  | 265,26  | 178,95  | 63,16   |
| 5          | 292,81  | 435,29  | 500,65  | 450,54  | 608,26  | 184,73  | 187,35  | 198,69  | 149,02  | 166,43  |
| 6          | 676,92  | 766,15  | 898,46  | 953,85  | 701,64  | 249,23  | 215,38  | 230,77  | 249,23  | 212,31  |
| 7          | 83,91   | 179,05  | 346,67  | 457,14  | 575,24  | 255,24  | 87,62   | 194,29  | 175,24  | ./.     |
| 8          | 466,66  | 481,10  | 666,66  | 713,33  | 723,33  | 166,66  | 136,66  | 113,33  | 143,33  | 133,33  |
| 9          | 684,00  | 514,00  | 588,00  | 564,00  | 750,00  | 440,00  | 442,00  | 542,00  | 352,00  | 400,00  |
| $\Sigma x$ | 5817,89 | 6158,44 | 7184,19 | 7165,74 | 7289,91 | 4273,61 | 3524,92 | 3180,64 | 2561,78 | 2167,37 |
| $\bar{x}$  | 646,43  | 684,27  | 798,24  | 796,19  | 809,99  | 474,85  | 391,66  | 353,40  | 284,64  | 270,92  |
| $s$        | 665,35  | 797,21  | 797,21  | 797,21  | 809,99  | 433,25  | 433,25  | 319,02  | 319,02  | 270,92  |
| S.D.       | 319,51  | 288,06  | 288,06  | 288,06  | 187,77  | 248,88  | 248,88  | 174,78  | 174,78  | 150,74  |
| S.E.M.     | 75,31   | 67,89   | 67,89   | 67,89   | 62,59   | 58,66   | 58,66   | 41,19   | 41,19   | 53,29   |

$p < 0,0125$

$p < 0,0005$

$p < 0,005$

Tab. 13: Freie Fettsäuren, a-v-Differanz in  $\mu\text{Val}$

| Nr.        | 1       | 2       | 3      | 4       | 5       | 6       | 7       | 8       | 9      | 10     |
|------------|---------|---------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|--------|--------|
| 1          | 356,21  | 294,89  | ./.    | 280,30  | 370,81  | 40,87   | 189,78  | 315,33  | 254,01 | 29,19  |
| 2          | -397,66 | -214,68 | -23,86 | -80,74  | -264,23 | -132,11 | 27,52   | 102,75  | -23,85 | -16,52 |
| 3          | 105,16  | -8,90   | -13,71 | 4,62    | 69,78   | 105,92  | 40,79   | 126,26  | 104,28 | 245,70 |
| 4          | -522,11 | -208,43 | 23,15  | -197,89 | -568,42 | -138,95 | -246,32 | 6,31    | 54,74  | 8,42   |
| 5          | 90,20   | 183,00  | 156,86 | 36,61   | -85,86  | 8,26    | 74,93   | 125,49  | 83,66  | 116,76 |
| 6          | 49,23   | -49,23  | 310,77 | 427,70  | -310,77 | -43,08  | -46,15  | 12,31   | 140,00 | 92,31  |
| 7          | -106,57 | 11,43   | 156,19 | 99,04   | 247,62  | -259,05 | 53,13   | 137,15  | 106,67 | ./.    |
| 8          | -71,67  | 64,44   | 87,80  | 80,00   | 23,33   | -176,67 | -146,07 | 178,87  | -73,33 | -46,67 |
| 9          | 172,00  | 66,00   | 180,00 | 132,00  | 306,00  | 212,00  | 174,00  | 250,00  | 120,00 | 176,00 |
| $\Sigma x$ | -320,21 | 138,52  | 877,20 | 781,64  | -211,74 | -382,81 | 121,21  | 1254,47 | 766,18 | 605,19 |
| $\bar{x}$  | -35,58  | 15,39   | 109,65 | 86,85   | -23,53  | -42,53  | 13,47   | 139,39  | 85,13  | 75,65  |
| $\bar{x}$  | -10,09  |         | 97,57  |         | -23,53  | -14,53  |         |         | 112,25 | 75,65  |
| S.D.       | 222,37  |         | 151,10 |         | 314,19  | 144,00  |         |         | 98,53  | 100,77 |
| S.E.M.     | 52,41   |         | 36,74  |         | 104,73  | 33,94   |         |         | 23,22  | 35,62  |

— n.s. —

— n.s. —

— n.s. —

Tab. 14: Freie Fettsäuren, Umsatz in nVal/min x 100 g

| Nr.        | 1     | 2    | 3      | 4     | 5     | 6      | 7     | 8      | 9     | 10    |
|------------|-------|------|--------|-------|-------|--------|-------|--------|-------|-------|
| 1          | 606   | 578  | ./.    | 1870  | 512   | 107    | 566   | 2781   | 1824  | 44    |
| 2          | -687  | -408 | -295   | -888  | -996  | -620   | 143   | 1247   | -278  | -41   |
| 3          | 189   | -16  | -158   | 46    | 256   | 496    | 293   | 1439   | 964   | 595   |
| 4          | -1164 | -492 | 263    | -1767 | -671  | -671   | -1439 | 79     | 417   | 17    |
| 5          | 171   | 406  | 1879   | 366   | -211  | 46     | 385   | 1817   | 649   | 154   |
| 6          | 58    | -120 | 4907   | 4944  | -1041 | -203   | -262  | 184    | 1681  | 148   |
| 7          | -196  | 16   | 2852   | 1261  | 718   | -1806  | 452   | 1745   | 1218  | ./.   |
| 8          | -87   | 80   | 631    | 448   | 31    | -458   | -418  | 934    | -355  | -56   |
| 9          | 294   | 88   | 2011   | 1241  | 713   | 657    | 571   | 2593   | 1120  | 373   |
| $\Sigma x$ | -816  | 132  | 12090  | 7521  | -689  | -2452  | 291   | 12819  | 7240  | 1234  |
| $\bar{x}$  | -90,7 | 14,7 | 1511,3 | 835,7 | -76,6 | -272,4 | 32,3  | 1424,3 | 804,4 | 154,3 |
| $\bar{x}$  | -38,0 |      | 1153,5 |       | -76,6 | -120,1 |       | 1114,3 |       | 154,3 |
| S.D.       | 440,9 |      | 1821,1 |       | 695,4 | 694,4  |       | 894,6  |       | 225,3 |
| S.E.M.     | 103,9 |      | 441,6  |       | 213,8 | 163,6  |       | 210,8  |       | 79,6  |

n.s.

n.s.

n.s.

Freie Fettsäuren, arteriell  
 $\mu\text{Val}$



Freie Fettsäuren, a-v  
 $\mu\text{Val}$

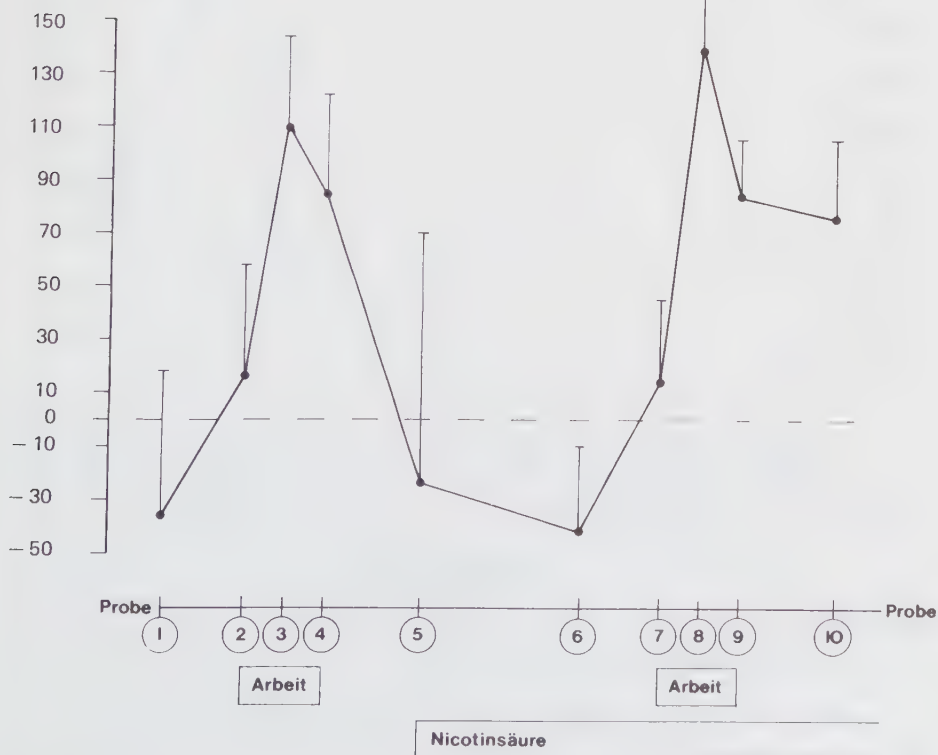


Abb. 8: Freie Fettsäuren, arterielle Spiegel und a-v-Differenzen;  $\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$

# Freie Fettsäuren, Umsatz

nVal/min x 100 g

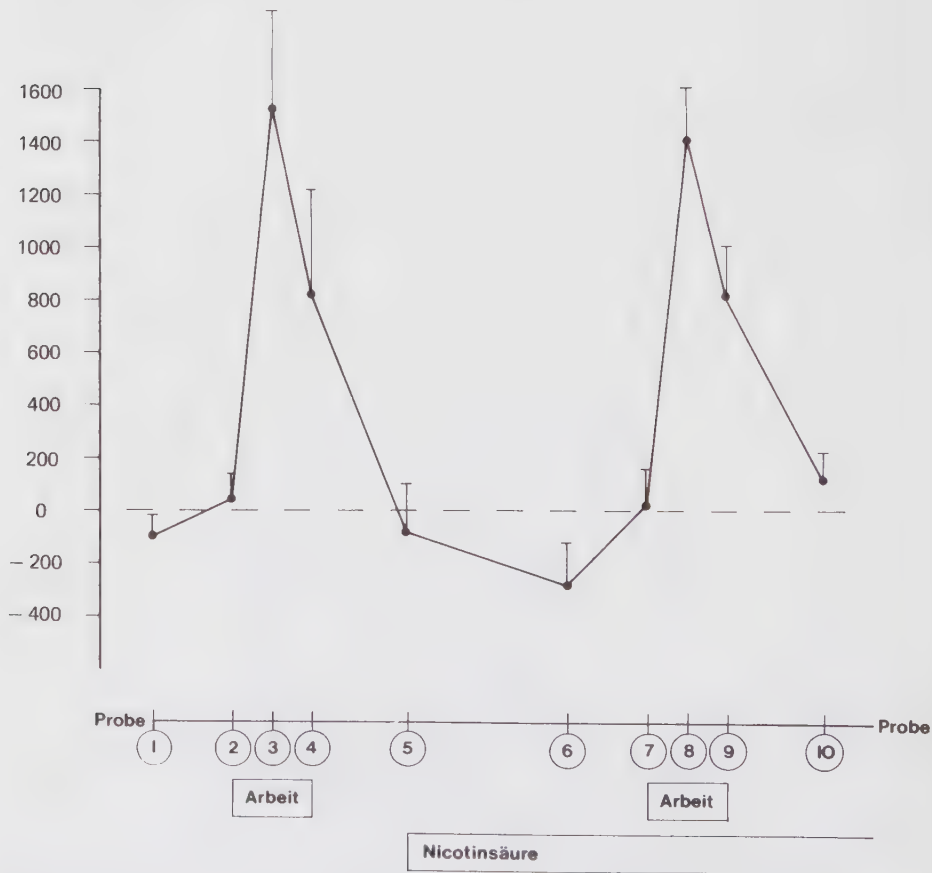


Abb. 9: Freie Fettsäuren, Umsatz;  $\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$

### 3.7. Glycerin

Der arterielle Glycerinspiegel (Tab. 15, Abb. 10) lag in Ruhe bei  $0,083 \pm 0,007$  mM. In der ersten Arbeitsphase stieg der Glycerinspiegel auf  $0,095 \pm 0,007$  mM. In der Erholungsphase sank er unter Gabe von Nicotinsäure auf  $0,084 \pm 0,008$  mM ab (n. s.). Während der 2. Arbeitsphase, unter Nicotinsäuregabe, lag der Wert bei  $0,077 \pm 0,005$  mM. Der Vergleich der beiden Arbeitsphasen ergab eine Signifikanz von  $p < 0,05$ . In der 2. Erholungsphase fiel der Wert auf  $0,071 \pm 0,008$  mM ( $p < 0,95$ ).

Die arteriovenöse Differenz der Glycerinkonzentration (Tab. 16, Abb. 10) lag in Ruhe bei  $-9,28 \pm 2,897$   $\mu$ M. Während der 1. Arbeitsphase stieg die a-v-Differenz auf  $-4,44 \pm 3,715$   $\mu$ M, um in der Erholungsphase auf  $-14 \pm 5,438$   $\mu$ M abzufallen. Unter Gabe von Nicotinsäure stieg die a-v-Differenz auf  $-7,77 \pm 5,485$   $\mu$ M an. Der kontinuierliche Anstieg setzte sich in der 2. Arbeitsphase fort  $-194 \pm 2,698$   $\mu$ M. In der 2. Erholungsphase stieg die a-v-Differenz weiter und erreichte einen positiven Wert  $5 \pm 6,179$   $\mu$ M ( $p < 0,025$ ).

Der Umsatz an Glycerin (Tab. 17, Abb. 11) lag in Ruhe bei  $-17,44 \pm 5,559$  nMol/min  $\times$  100 g. Während der 1. Arbeitsphase kam es zu einem initialen Abfall auf  $-66,36 \pm 52,264$  nMol/min  $\times$  100 g, um noch während der Arbeit einen positiven Wert zu erreichen. In der Erholungsphase fiel der Wert auf  $-35,84 \pm 15,330$  nMol/min  $\times$  100 g ab. Unter Gabe von Nicotinsäure kam es zu einem Anstieg auf  $-6,67 \pm 25,565$  nMol/min  $\times$  100 g. In der 2. Arbeitsphase kam es erneut zu diesem initialen Abfall ( $-52,38 \pm 29,972$  nMol/min  $\times$  100 g), um auch hier noch während der Arbeit einen positiven Wert zu erreichen  $1,88 \pm 29,972$  nMol/min  $\times$  100 g. Der Vergleich beider Arbeitsphasen war nicht signifikant. In der abschließenden Erholungsphase wurde der Umsatz weiter positiv  $7,79 \pm 11,454$  nMol/min  $\times$  100 g. Der Vergleich beider Erholungsphasen ergab eine Signifikanz von  $p < 0,025$ .

Tab. 15: Glycerin, arterielle Spiegel in mM

| Nr.        | 1     | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     | 7     | 8     | 9     | 10    |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1          | 0,104 | 0,085 | 0,078 | 0,096 | 0,104 | 0,094 | 0,078 | 0,080 | 0,080 | 0,074 |
| 2          | 0,076 | 0,062 | 0,076 | 0,90  | 0,066 | 0,093 | 0,057 | 0,073 | 0,073 | 0,060 |
| 3          | 0,055 | 0,053 | 0,060 | 0,102 | 0,069 | 0,052 | 0,048 | 0,052 | 0,047 | 0,045 |
| 4          | 0,145 | 0,143 | 0,141 | 0,161 | 0,158 | 0,158 | 0,144 | 0,120 | 0,108 | 0,091 |
| 5          | 0,087 | 0,088 | 0,110 | 0,117 | 0,105 | 0,083 | 0,069 | 0,073 | 0,065 | 0,090 |
| 6          | 0,114 | 0,108 | 0,116 | 0,110 | 0,109 | 0,099 | 0,081 | 0,091 | 0,083 | 0,107 |
| 7          | 0,063 | 0,086 | 0,103 | 0,120 | 0,119 | 0,127 | 0,119 | 0,116 | 0,120 | /.    |
| 8          | 0,063 | 0,069 | 0,069 | 0,073 | 0,086 | 0,061 | 0,054 | 0,053 | 0,049 | 0,043 |
| 9          | 0,052 | 0,045 | 0,047 | 0,044 | 0,047 | 0,040 | 0,048 | 0,049 | 0,052 | 0,056 |
| $\Sigma x$ | 0,759 | 0,739 | 0,800 | 0,913 | 0,863 | 0,807 | 0,698 | 0,707 | 0,677 | 0,566 |
| $\bar{x}$  | 0,084 | 0,082 | 0,089 | 0,101 | 0,096 | 0,090 | 0,078 | 0,079 | 0,075 | 0,071 |
| $\bar{x}$  | 0,083 |       | 0,095 |       | 0,096 | 0,084 |       | 0,077 |       | 0,071 |
| S.D.       | 0,029 |       | 0,031 |       | 0,033 | 0,034 |       | 0,025 |       | 0,023 |
| S.E.M.     | 0,007 |       | 0,007 |       | 0,011 | 0,008 |       | 0,005 |       | 0,008 |

n.s.

p < 0,05

p < 0,05

Tab. 16: Glycerin, a-v-Differenz in  $\mu\text{M}$

| Nr.        | 1      | 2      | 3      | 4    | 5      | 6      | 7    | 8      | 9     | 10     |
|------------|--------|--------|--------|------|--------|--------|------|--------|-------|--------|
| 1          | - 6    | - 15   | - 22   | - 7  | - 15   | - 10   | + 4  | + 6    | + 13  | 0      |
| 2          | - 10   | - 33   | - 16   | - 14 | - 32   | + 8    | - 19 | - 5    | - 4   | + 14   |
| 3          | - 8    | - 3    | + 2    | + 12 | - 4    | - 14   | - 16 | 7      | - 8   | - 9    |
| 4          | - 19   | - 24   | - 29   | + 4  | - 28   | - 6    | - 8  | - 6    | - 19  | - 23   |
| 5          | - 3    | + 12   | + 10   | + 14 | - 9    | - 4    | - 4  | - 14   | + 3   | + 12   |
| 6          | + 13   | + 1    | + 10   | - 6  | - 16   | + 6    | - 11 | - 12   | - 10  | + 23   |
| 7          | - 19   | - 6    | + 12   | + 14 | + 5    | + 35   | + 23 | + 18   | + 21  | ./.    |
| 8          | + 2    | - 7    | - 1    | - 10 | + 7    | + 1    | - 10 | + 2    | - 4   | - 1    |
| 9          | - 22   | - 20   | - 39   | - 14 | - 35   | - 74   | - 41 | - 16   | + 7   | + 13   |
| $\Sigma x$ | - 72   | - 95   | - 73   | - 7  | - 127  | - 58   | - 82 | - 34   | - 1   | + 41   |
| $\bar{x}$  | - 8    | - 10,5 | - 8    | - 1  | - 14   | - 6    | - 9  | - 4    | - 0,1 | + 5    |
| $\bar{x}$  | - 9,28 |        | - 4,44 |      | - 14   | - 7,77 |      | - 1,94 |       | + 5    |
| S.D.       | 12,290 |        | 15,764 |      | 15,382 | 23,270 |      | 11,445 |       | 16,348 |
| S.E.M.     | 2,897  |        | 3,715  |      | 5,438  | 5,485  |      | 2,698  |       | 6,179  |

n.s.

n.s.

$p < 0,025$

Tab. 17: Glycerin, Umsatz in nMol/min x 100 g

| Nr.        | 1        | 2        | 3        | 4        | 5        | 6        | 7        | 8        | 9        | 10      |
|------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|---------|
| 1          | - 10,20  | - 29,40  | - 146,74 | - 46,69  | - 20,70  | - 26,20  | + 11,92  | + 52,92  | + 93,34  | 0,0     |
| 2          | - 17,50  | - 62,70  | - 197,60 | - 154,00 | - 120,64 | + 37,52  | - 98,42  | - 60,70  | - 46,68  | + 35,00 |
| 3          | - 14,40  | - 5,40   | + 23,10  | + 120,00 | - 14,68  | - 65,52  | - 115,04 | - 79,80  | - 73,92  | - 21,78 |
| 4          | - 42,37  | - 56,64  | - 330,02 | + 35,72  | - 33,04  | - 28,98  | - 46,72  | - 74,88  | - 144,78 | - 45,77 |
| 5          | - 5,70   | + 26,64  | + 119,80 | + 140,00 | - 22,14  | - 22,28  | - 20,56  | - 202,72 | + 23,28  | + 31,68 |
| 6          | + 15,21  | + 2,43   | + 157,90 | - 69,36  | - 53,60  | + 28,32  | - 62,37  | - 179,76 | - 120,10 | + 36,80 |
| 7          | - 34,96  | - 8,34   | + 219,12 | + 178,22 | + 14,50  | + 243,95 | + 195,04 | + 228,96 | + 239,82 | ./.     |
| 8          | + 2,44   | - 8,68   | - 7,19   | - 56,00  | + 9,31   | + 2,59   | - 28,50  | + 10,44  | - 19,36  | - 1,20  |
| 9          | - 37,62  | - 26,80  | - 435,63 | - 131,60 | - 81,55  | - 229,40 | - 134,48 | - 165,92 | + 65,31  | + 27,56 |
| $\Sigma x$ | - 145,10 | - 168,89 | - 597,26 | + 16,29  | - 322,54 | - 60,00  | - 299,13 | - 474,46 | + 16,91  | + 62,29 |
| $\bar{x}$  | - 16,12  | - 18,76  | - 66,36  | + 1,81   | - 35,84  | - 6,67   | - 33,24  | - 52,38  | + 1,88   | + 7,79  |
| $\bar{x}$  | - 17,44  |          | - 32,27  |          | - 35,84  | - 19,95  |          | - 25,253 |          | + 7,79  |
| S.D.       | 23,583   |          | 179,312  |          | 43,360   | 180,465  |          | 127,161  |          | 30,303  |
| S.E.M.     | 5,559    |          | 42,264   |          | 15,330   | 25,565   |          | 29,972   |          | 11,454  |

n.s.

n.s.

p < 0,025

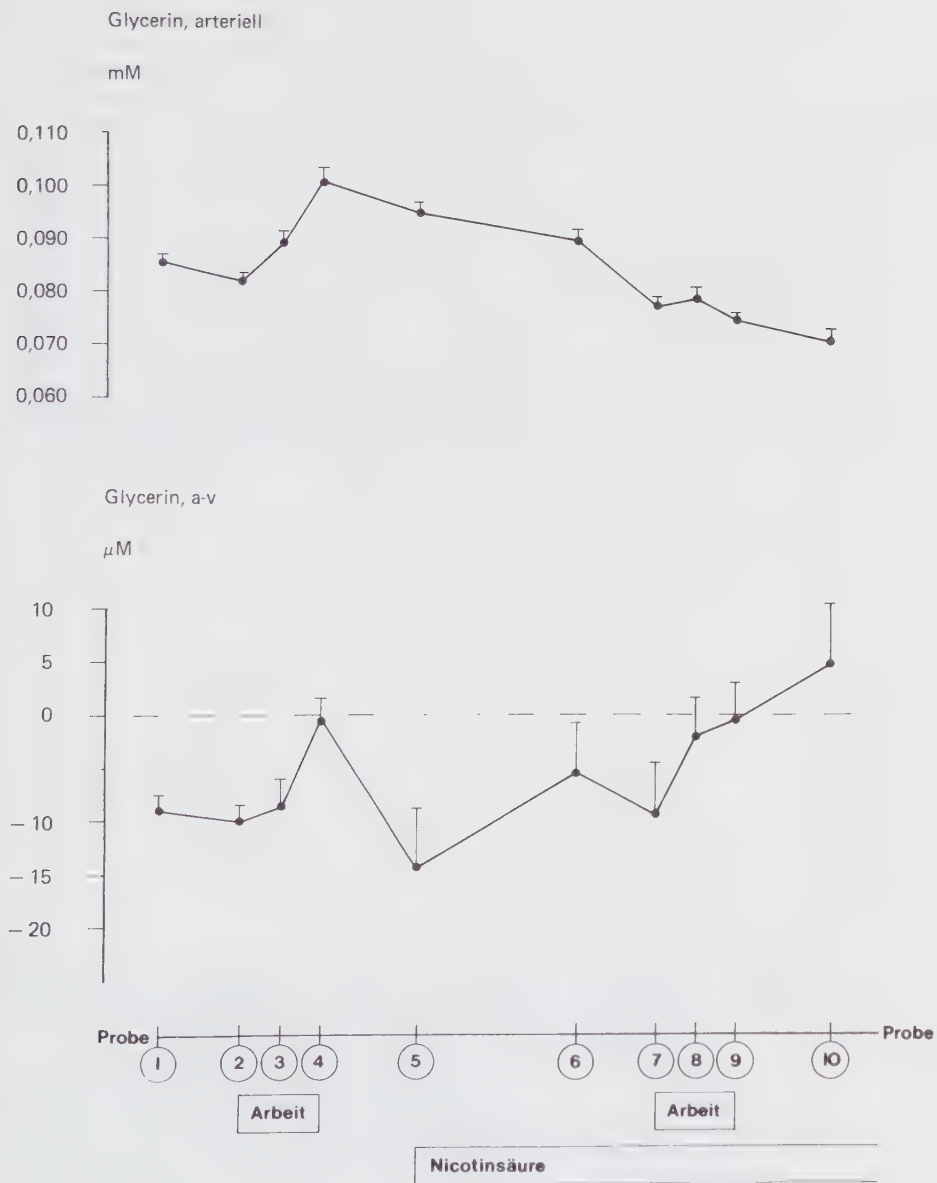


Abb. 10: Glycerin, arterielle Spiegel und a-v-Differenzen;  $\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$

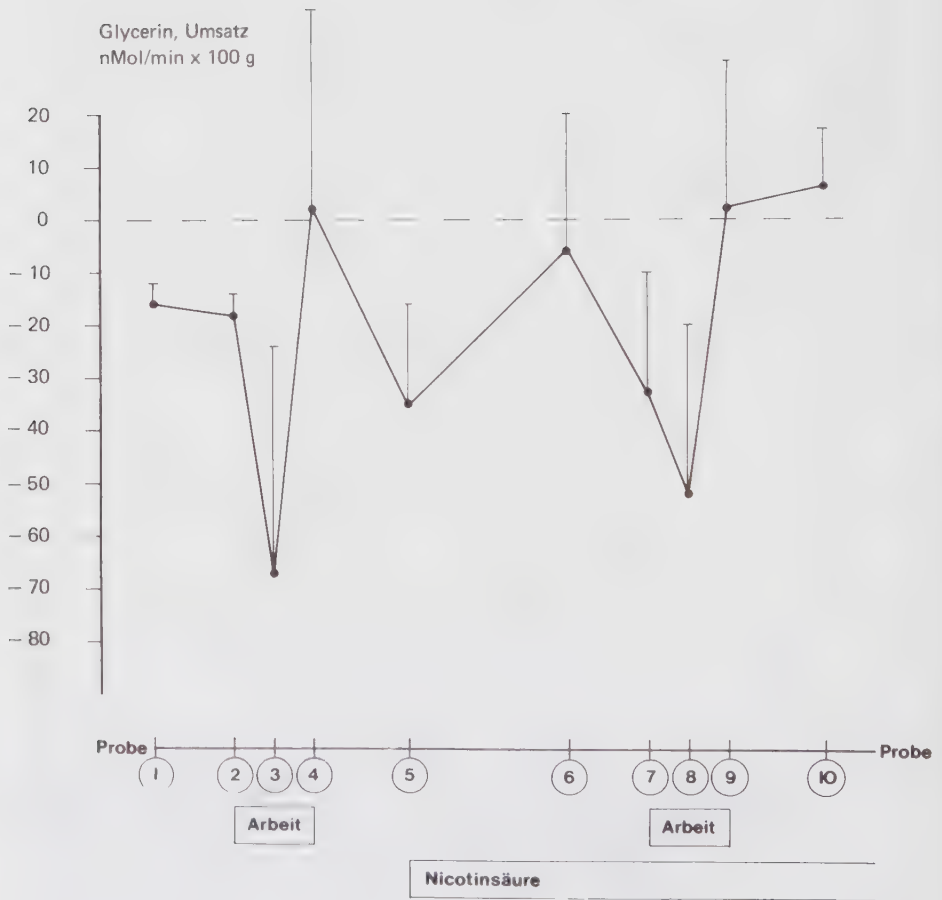


Abb. 11: Glycerin, Umsatz;  $\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$

### 3.8. Acetoacetat

Die untere Nachweisgrenze der Ketonkörper Acetoacetat und  $\beta$ -Hydroxybutyrat lag bei unserer Bestimmungsmethode um  $20 \mu\text{M}$ , unterhalb dieses Konzentrationsbereiches wurde die Methode sehr ungenau mit Variationskoeffizienten von über 20 %.

Wir fanden nur bei den Probanden 1, 2, 3 und 7 Ketonkörper. Diese Versuchspersonen hatten eine diagnostizierte Hyperlipidämie Typ IV nach Fredrickson.

Der arterielle Acetoacetat-Spiegel (Tab. 18, Abb. 12) lag in Ruhe bei  $141,13 \pm 35,525 \mu\text{M}$ , in der 1. Arbeitsphase sank er geringfügig auf  $134,55 \pm 32,798 \mu\text{M}$  ab. Unter Nicotinsäure stieg der Wert kurzfristig an, um dann kontinuierlich abzusinken. Während der 2. Arbeitsphase setzte sich der Abfall fort  $110,39 \pm 28,751 \mu\text{M}$ . Die Überprüfung der Ruhe- und der Arbeitsphasen ergab keine Signifikanzen.

Die arteriovenöse Differenz der Acetoacetatkonzentration (Tab. 19, Abb. 12) lag in Ruhe bei  $23,89 \pm 8,638 \mu\text{M}$ . Während der 1. Arbeitsphase fiel sie auf  $8,65 \pm 4,503 \mu\text{M}$ . In der Erholungsphase stieg der Wert auf  $21,57 \pm 15,989 \mu\text{M}$  an. Unter Nicotinsäure fiel der Wert auf  $12,01 \pm 6,812 \mu\text{M}$ . Der Abfall setzte sich in der 2. Arbeitsphase unter Nicotinsäure fort und erreichte einen negativen Wert  $-7,75 \pm 10,732 \mu\text{M}$ . Die Überprüfung der Ruhe- und der Arbeitsphasen ergab keine Signifikanzen.

Der Umsatz an Acetoacetat (Tab. 20, Abb. 13) lag in Ruhe bei  $43,626 \pm 15,940 \text{ nMol/min} \times 100 \text{ g}$ . Unter Arbeit stieg er leicht auf  $65,541 \pm 43,292 \text{ nMol/min} \times 100 \text{ g}$  an. In der Erholungsphase, unter Nicotinsäure, lag der Umsatz ähnlich hoch  $65,248 \pm 40,541 \text{ nMol/min} \times 100 \text{ g}$ . In der 2. Arbeitsphase, unter Nicotinsäure, fiel der Wert auf  $-84,813 \pm 106,318 \text{ nMol/min} \times 100 \text{ g}$  ab. Die Überprüfung der Ruhe- und der Arbeitsphasen ergab keine Signifikanzen.

Tab. 18: Acetoacetat, art. Spiegel in  $\mu\text{M}$ 

| Nr.        | 1       | 2      | 3      | 4      | 5       | 6      | 7       | 8      | 9      | 10     |
|------------|---------|--------|--------|--------|---------|--------|---------|--------|--------|--------|
| 1          | 60,43   | 75,93  | 82,64  | 85,74  | 99,69   | 85,74  | 57,85   | 55,27  | 49,58  | 47,52  |
| 2          | 281,49  | 264,96 | 263,93 | 270,65 | 275,81  | 295,95 | 271,16  | 230,36 | 214,86 | 170,96 |
| 3          | 183,36  | 185,94 | 153,92 | 147,20 | 160,12  | 172,51 | 174,06  | 163,21 | 99,17  | 150,82 |
| 7          | 36,16   | 40,80  | 35,12  | 37,19  | 21,18   | 39,77  | 38,22   | 36,16  | 34,09  | ./.    |
| $\Sigma x$ | 561,44  | 567,63 | 535,61 | 540,78 | 556,80  | 593,97 | 541,29  | 485,00 | 397,70 | 369,30 |
| $\bar{x}$  | 140,36  | 141,91 | 133,90 | 135,20 | 139,20  | 148,49 | 135,32  | 121,25 | 99,43  | 123,10 |
| $\bar{x}$  | 141,13  |        | 134,55 |        | 139,20  |        | 141,91  |        | 110,34 | 123,10 |
| S.D.       | 100,481 |        | 92,767 |        | 107,377 |        | 102,685 |        | 81,320 | 66,224 |
| S.E.M.     | 35,525  |        | 32,798 |        | 53,689  |        | 36,305  |        | 28,751 | 38,235 |

n.s.

n.s.

n.s.

Tab 19: Acetoacetat, a-v-Differenz in  $\mu\text{M}$

| Nr.        | 1       | 2      | 3      | 4      | 5       | 6      | 7      | 8       | 9       | 10      |
|------------|---------|--------|--------|--------|---------|--------|--------|---------|---------|---------|
| 1          | 26,86   | 41,32  | 21,18  | 22,73  | 53,20   | 16,01  | - 1,55 | 3,62    | 19,11   | 15,50   |
| 2          | - 15,49 | 35,63  | - 8,78 | 2,07   | 11,36   | 7,74   | - 9,82 | - 32,54 | - 16,53 | - 6,20  |
| 3          | 52,17   | 44,94  | 19,11  | 17,56  | 40,29   | 41,84  | 39,77  | 26,34   | - 67,14 | - 13,94 |
| 7          | - 2,06  | 7,74   | - 3,62 | - 1,03 | - 18,59 | 0      | 2,06   | 1,04    | 4,13    | ./.     |
| $\Sigma x$ | 61,48   | 129,63 | 27,89  | 41,33  | 86,26   | 65,59  | 30,46  | - 1,54  | - 60,43 | - 4,64  |
| $\bar{x}$  | 15,37   | 32,41  | 6,97   | 10,33  | 21,57   | 16,40  | 7,62   | - 0,39  | - 15,11 | - 1,55  |
| $\bar{x}$  | 23,89   |        | 8,65   |        | 21,57   | 12,01  |        | - 7,75  |         | - 1,55  |
| S.D.       | 24,431  |        | 12,736 |        | 31,979  | 19,266 |        | 30,355  |         | 15,262  |
| S.E.M.     | 8,638   |        | 4,503  |        | 15,989  | 6,812  |        | 10,732  |         | 8,812   |

n.s.

n.s.

n.s.

Tab. 20: Acetoacetat, Umsatz in nMol/min x 100 g

| Nr.        | 1        | 2       | 3         | 4        | 5        | 6       | 7        | 8         | 9         | 10       |
|------------|----------|---------|-----------|----------|----------|---------|----------|-----------|-----------|----------|
| 1          | 45,662   | 80,987  | 141,271   | 151,609  | 73,416   | 41,946  | - 4,619  | 31,929    | 137,10    | 23,560   |
| 2          | - 27,108 | 67,697  | - 108,433 | 22,770   | 42,827   | 36,301  | - 50,868 | - 395,036 | - 192,905 | - 15,500 |
| 3          | 93,906   | 80,892  | 220,721   | 175,600  | 147,864  | 195,811 | 285,946  | 300,276   | - 620,374 | - 33,735 |
| 7          | - 3,790  | 10,759  | - 66,101  | - 13,112 | - 53,911 | 0       | 17,469   | 13,229    | 47,165    | ./.      |
| $\Sigma x$ | 108,670  | 240,335 | 187,458   | 336,867  | 210,196  | 274,058 | 247,928  | - 49,602  | - 628,904 | - 25,675 |
| $\bar{x}$  | 27,170   | 60,084  | 46,865    | 84,217   | 52,549   | 68,515  | 61,982   | - 12,401  | - 157,226 | - 8,558  |
| $\bar{x}$  | 43,626   |         | 65,541    |          | 52,549   |         | 65,248   |           | - 84,813  | - 8,558  |
| S.D.       | 45,084   |         | 122,445   |          | 83,564   |         | 114,667  |           | 300,712   | 29,271   |
| S.E.M.     | 15,940   |         | 43,291    |          | 41,782   |         | 40,541   |           | 106,318   | 16,890   |

n.s.

n.s.

n.s.

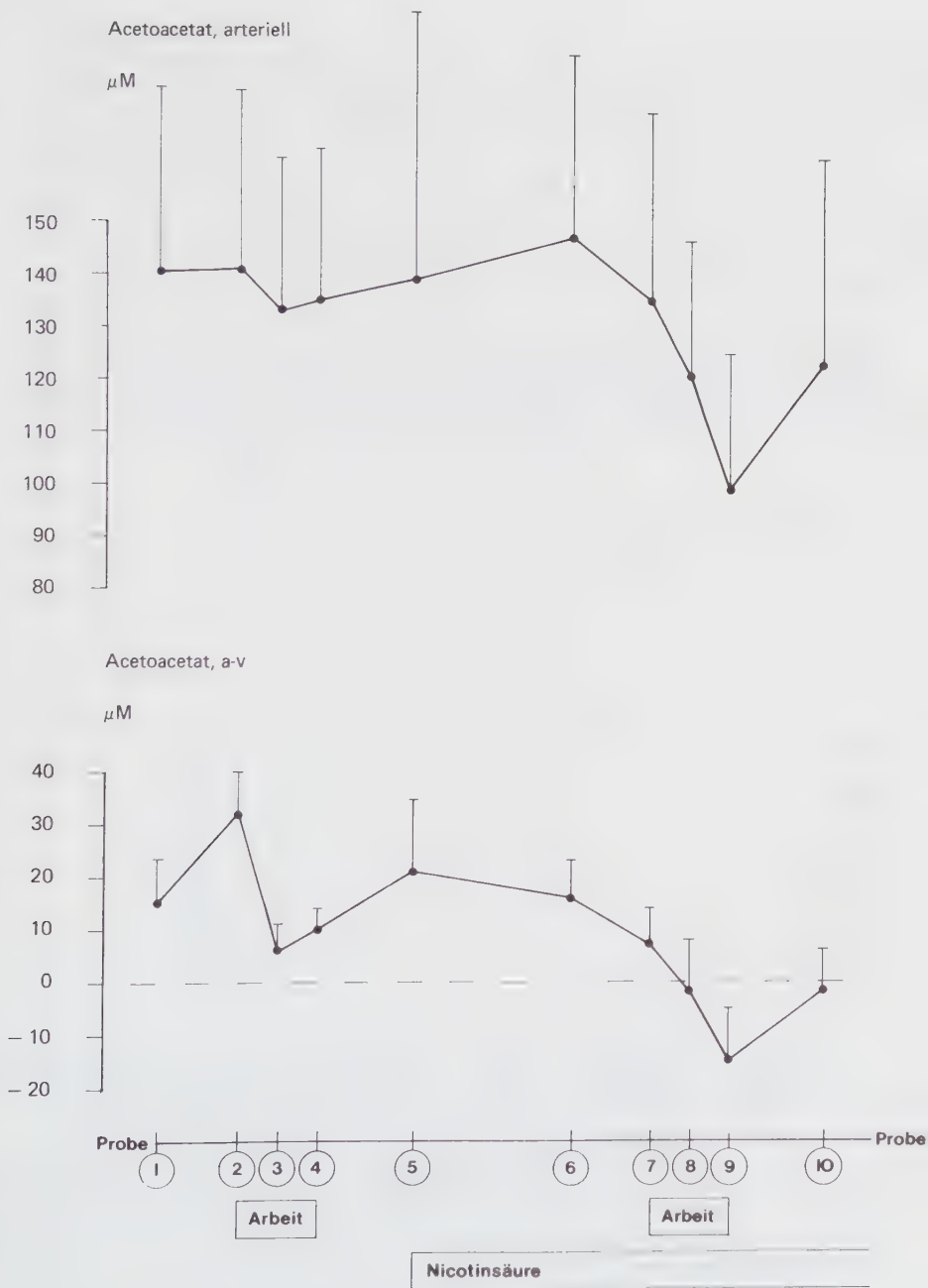


Abb. 12: Acetoacetat, arterielle Spiegel und a-v-Differenzen;  $\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$

Acetoacetat, Umsatz  
nMol/min x 100 g

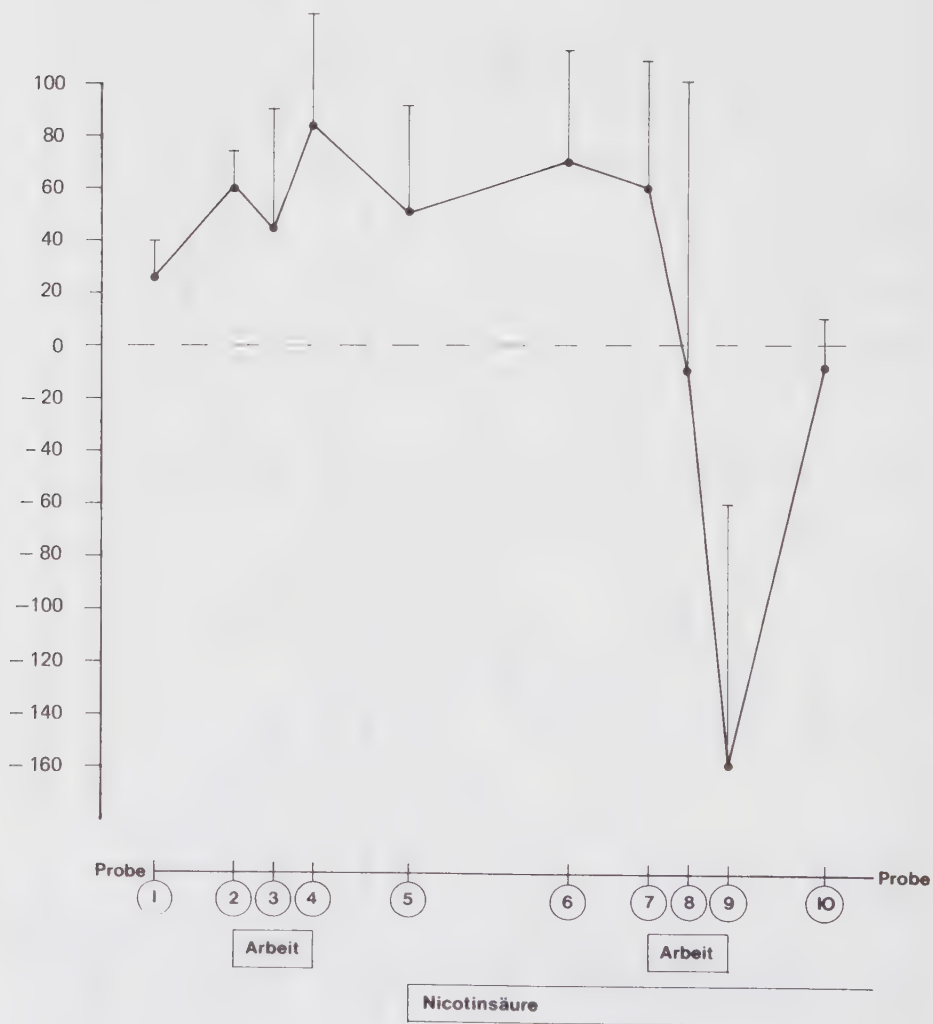


Abb. 13: Acetoacetat, Umsatz;  $\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$

### 3.9. $\beta$ -Hydroxybutyrat

Der arterielle  $\beta$ -Hydroxybutyratspiegel (Tab. 21, Abb. 14) lag in Ruhe bei  $575,88 \pm 185,73 \mu\text{M}$ . In der 1. Arbeitsphase veränderte sich der arterielle Spiegel nur geringfügig  $556,56 \pm 176,44 \mu\text{M}$ . In der Erholungsphase, unter Nicotinsäure, fiel der Wert auf  $479,01 \pm 154,64 \mu\text{M}$  ab. Dieser Abfall setzte sich in der 2. Arbeitsphase auf  $395,22 \pm 139,98 \mu\text{M}$  fort. Die Überprüfung der Ruhe- und der Arbeitsphasen ergab keine Signifikanzen.

Die arteriovenöse Differenz der  $\beta$ -Hydroxybutyratkonzentrationen (Tab. 22, Abb. 14) war in Ruhe negativ  $-63,21 \pm 83,44 \mu\text{M}$ . Verursacht wurde dies durch die hohen negativen Werte des 2. Probanden. In der 1. Arbeitsphase lag der Wert bei  $7,71 \pm 20,04 \mu\text{M}$ . In der Erholungsphase wurde er wieder negativ  $-17,38 \pm 29,34 \mu\text{M}$ , um unter Gabe von Nicotinsäure weiter auf  $-43,79 \pm 30,25 \mu\text{M}$  abzufallen. In der 2. Arbeitsphase kam es zu einem leichten Anstieg auf  $-21,95 \pm 1,39 \mu\text{M}$ . Die Überprüfung der Ruhe- und der Arbeitsphasen ergab keine Signifikanzen.

Der Umsatz an  $\beta$ -Hydroxybutyrat (Tab. 23, Abb. 15) lag in Ruhe bei  $-110,516 \pm 146,37 \text{ nMol/min} \times 100 \text{ g}$ . Unter Arbeit stieg der Wert auf  $59,016 \pm 225,08 \text{ nMol/min} \times 100 \text{ g}$  an. In der Erholungsphase, unter Nicotinsäure, fiel der Umsatz auf einen negativen Wert ab  $-178,45 \pm 164,96 \text{ nMol/min} \times 100 \text{ g}$ . Während der 2. Arbeitsphase fiel der Wert noch weiter ab  $-248,311 \pm 252,60 \text{ nMol/min} \times 100 \text{ g}$ . Die Überprüfung der Ruhe- und der Arbeitsphasen ergab keine Signifikanzen.

Tab. 21:  $\beta$ -Hydroxybutyrat, arterielle Spiegel in  $\mu\text{M}$

| Nr.        | 1       | 2       | 3       | 4       | 5       | 6       | 7       | 8       | 9       | 10      |
|------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| 1          | 126,40  | 144,30  | 138,20  | 151,50  | 177,60  | 156,60  | 108,50  | 94,20   | 54,30   | 56,30   |
| 2          | 1034,00 | 1011,00 | 1029,00 | 1012,00 | 1052,00 | 849,00  | 632,00  | 605,00  | 505,00  | 326,00  |
| 3          | 1174,00 | 1037,00 | 1010,00 | 1036,00 | 1087,00 | 928,00  | 1074,00 | 950,00  | 900,00  | 848,00  |
| 7          | 39,93   | 40,44   | 38,39   | 37,37   | 61,94   | 47,09   | 36,86   | 28,15   | 25,08   | /.      |
| $\Sigma x$ | 2374,33 | 2232,74 | 2215,59 | 2236,87 | 2378,54 | 1980,69 | 1851,36 | 1677,35 | 1484,38 | 1230,30 |
| $\bar{x}$  | 593,58  | 558,19  | 553,90  | 559,22  | 594,64  | 495,17  | 462,84  | 419,34  | 371,10  | 410,10  |
| $s$        | 575,88  |         | 556,56  |         | 594,64  |         | 479,01  |         | 395,22  | 410,00  |
| S.D.       | 525,33  |         | 499,04  |         | 550,54  |         | 437,39  |         | 395,91  | 402,49  |
| S.E.M.     | 185,73  |         | 176,44  |         | 275,27  |         | 154,64  |         | 139,98  | 232,28  |

n.s.

n.s.

n.s.

Tab. 22:  $\beta$ -Hydroxybutyrat, a-v-Differenz in  $\mu$ M

| Nr.        | 1        | 2       | 3       | 4       | 5        | 6        | 7        | 8        | 9        | 10       |
|------------|----------|---------|---------|---------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 1          | 32,20    | 50,10   | 38,90   | 13,30   | 31,70    | - 19,00  | - 6,70   | 0        | - 35,20  | - 12,80  |
| 2          | - 637,00 | - 65,00 | - 63,00 | - 83,00 | - 101,00 | - 122,00 | - 165,00 | - 128,00 | - 89,00  | - 122,00 |
| 3          | 90,00    | 3,00    | 90,00   | 46,00   | - 13,00  | - 133,00 | 79,00    | 62,00    | 9,00     | - 103,00 |
| 7          | 10,24    | 10,75   | 12,28   | 7,17    | 12,80    | 10,23    | 6,15     | 3,58     | 2,04     | ./.      |
| $\Sigma x$ | - 504,56 | - 1,15  | 78,18   | - 16,53 | - 69,50  | - 263,77 | - 86,55  | - 62,42  | - 113,16 | - 237,80 |
| $\bar{x}$  | - 126,14 | - 0,29  | 19,55   | - 4,13  | - 17,38  | - 65,94  | - 21,64  | - 15,61  | - 28,29  | - 79,27  |
| $\bar{x}$  | - 63,21  |         | 7,71    |         | - 17,38  | - 43,79  |          | - 21,95  |          | - 79,27  |
| S.D.       | 236,01   |         | 56,68   |         | 58,68    | 85,56    |          | 60,51    |          | 58,34    |
| S.E.M.     | 83,44    |         | 20,04   |         | 29,34    | 30,25    |          | 1,39     |          | 33,68    |

— n.s. —

— n.s. —

— n.s. —

Tab. 23:  $\beta$ -Hydroxybutyrat, Umsatz in nMol/min x 100 g

| Nr.        | 1          | 2         | 3         | 4         | 5         | 6          | 7         | 8          | 9          | 10        |
|------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|------------|------------|-----------|
| 1          | 54,740     | 98,196    | 259,463   | 88,711    | 43,746    | - 49,780   | - 19,966  | 0          | - 252,736  | - 19,456  |
| 2          | - 1114,750 | - 123,500 | - 778,050 | - 913,000 | - 380,770 | - 572,180  | - 854,700 | - 1553,920 | - 1038,630 | - 305,000 |
| 3          | 162,00     | 5,400     | 1039,500  | 460,000   | - 47,710  | - 622,440  | 568,010   | 706,800    | 83,160     | - 249,260 |
| 7          | 18,842     | 14,943    | 224,233   | 91,274    | 37,12     | 71,303     | 52,152    | 45,538     | 23,297     |           |
| $\Sigma x$ | - 879,168  | - 4,961   | 745,146   | - 273,015 | - 347,614 | - 1173,097 | - 254,504 | - 801,582  | - 1184,909 | - 573,716 |
| $\bar{x}$  | - 219,792  | - 1,240   | 186,287   | - 68,254  | - 86,904  | - 293,274  | - 63,626  | - 200,396  | - 296,227  | - 191,239 |
| $\bar{x}$  | - 110,516  |           | 59,016    |           | - 86,904  | - 178,45   |           | - 248,311  |            | - 191,239 |
| S.D.       | 413,99     |           | 636,62    |           | 200,29    | 466,58     |           | 714,46     |            | 151,36    |
| S.E.M.     | 146,37     |           | 225,08    |           | 100,15    | 164,96     |           | 252,60     |            | 87,39     |

n.s.

n.s.

n.s.

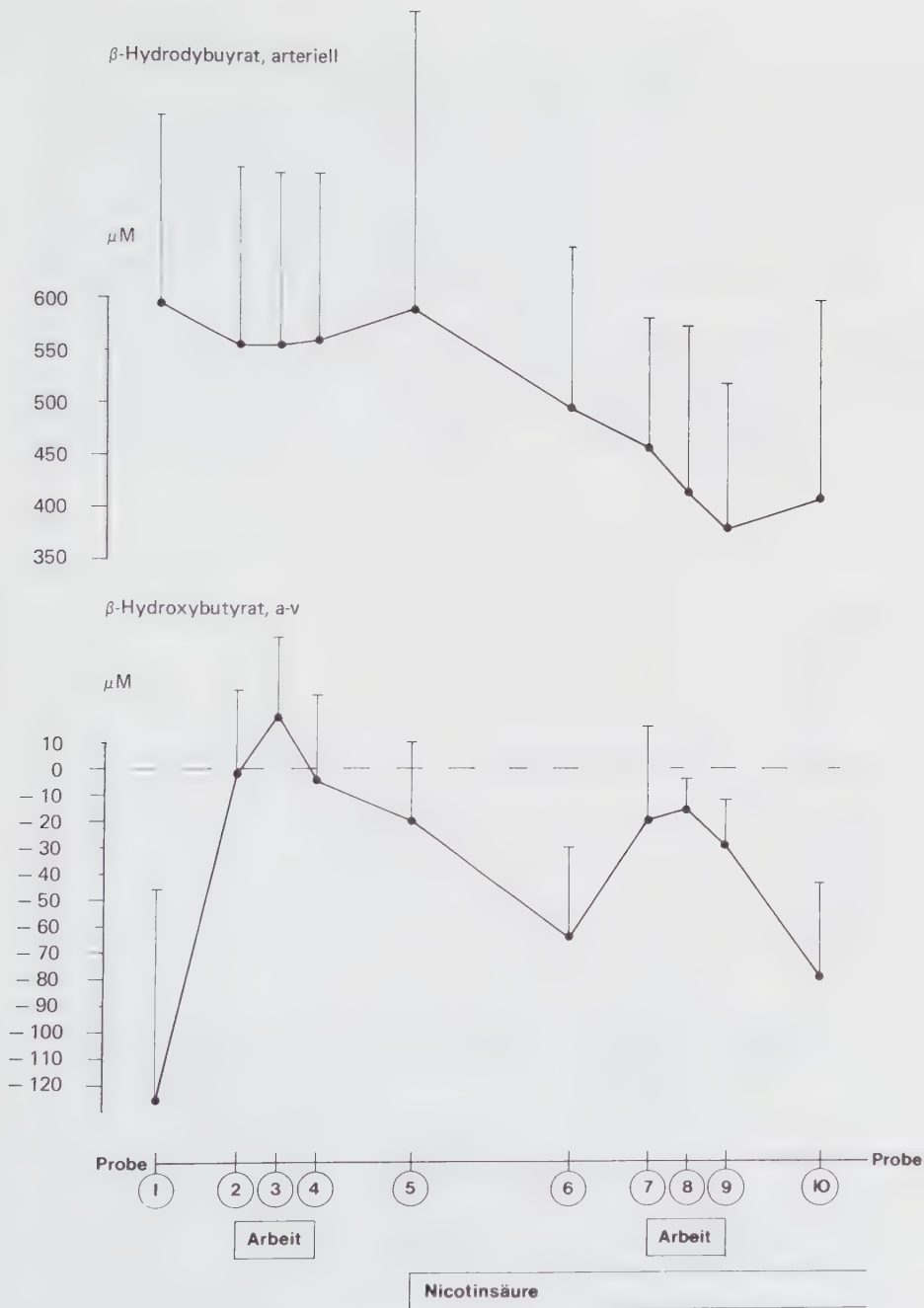


Abb. 14: β-Hydroxybutyrat, arterielle Spiegel und a-v-Differenzen;  $\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$

$\beta$ -Hydroxybutyrat, Umsatz  
nMol/min  $\times$  100 g

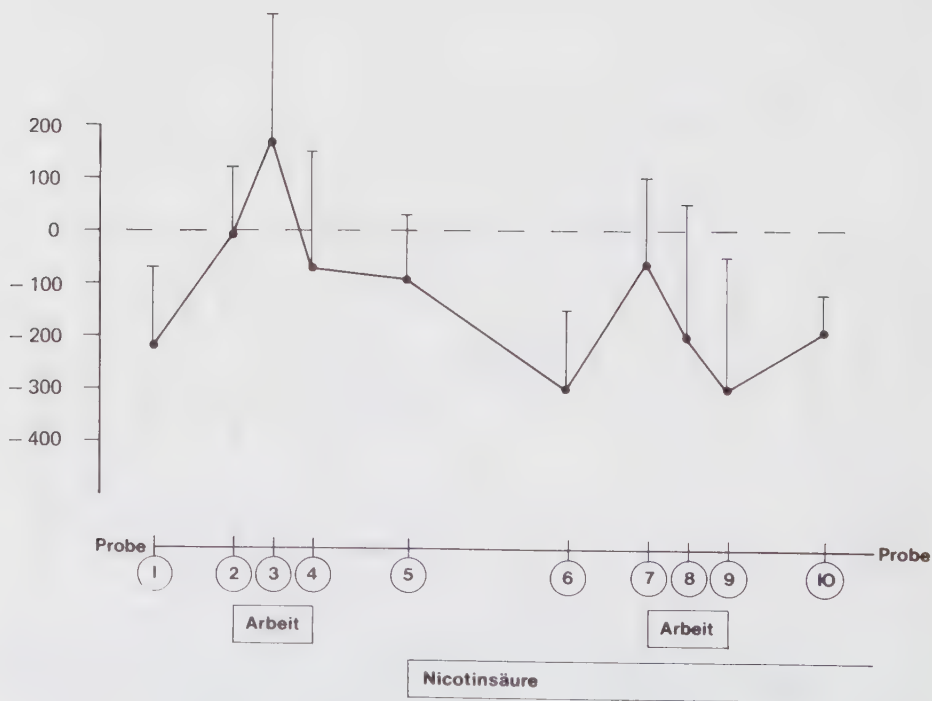


Abb. 15:  $\beta$ -Hydroxybutyrat, Umsatz;  $\bar{x} \pm$  S.E.M.

### 3.10. Kohlenhydratbilanz

Die Kohlenhydratbilanz (Tab. 24, Abb. 16) stellten wir auf der Basis von Glucoseäquivalenten auf; wir bildeten also die Summe aus dem Glucoseumsatz und der halbierten Summe von Lactat- und Pyruvatumsatz, da aus 1 Molekül Glucose 2 Moleküle Lactat oder Pyruvat entstehen können. In Ruhe bestand eine mittlere Kohlenhydrataufnahme der Muskulatur von  $0,348 \mu\text{Mol/min} \times 100 \text{ g Glucoseäquivalenten}$ . Während der Arbeit kam es zu einem Kohlenhydratefflux von  $2,746 \mu\text{Mol/min} \times 100 \text{ g Glucoseäquivalenten}$ . Der Kohlenhydratefflux kommt dadurch zustande, daß die Lactatabgabe quantitativ die Glucoseaufnahme übertrifft. So wurden 5 min nach Arbeitsbeginn  $1,984 \mu\text{Mol/min} \times 100 \text{ g Glucose}$  aufgenommen, jedoch gleichzeitig  $4,885 \mu\text{Mol/min} \times 100 \text{ g Glucoseäquivalente}$  allein in Form von Lactat abgegeben. Deshalb entspricht der Kurvenverlauf der Kohlenhydratbilanz während Arbeit im wesentlichen der Lactatabgabe. In der Erholungsphase wurde die Kohlenhydratbilanz wieder positiv;  $0,209 \mu\text{Mol/min} \times 100 \text{ g Glucoseäquivalente}$ .

Unter Nicotinsäure war die Kohlenhydratbilanz in Ruhe positiv; die mittlere Kohlenhydrataufnahme betrug  $0,828 \mu\text{Mol/min} \times 100 \text{ g Glucoseäquivalente}$ . Der Vergleich der beiden Ruhephasen ergab keinen signifikanten Unterschied. In der 2. Arbeitsphase, unter Gabe von Nicotinsäure, betrug der Kohlenhydratefflux  $1,721 \mu\text{Mol/min} \times 100 \text{ g Glucoseäquivalente}$  im Mittel. Der Vergleich der beiden Arbeitsphasen ergab keinen signifikanten Unterschied.

Tab. 24. Kohlenhydratbilanz in  $\mu\text{Mol}/\text{min} \times 100 \text{ g}$

| Nr.              | 1       | 2       | 3        | 4        | 5       | 6       | 7       | 8        | 9       | 10      |
|------------------|---------|---------|----------|----------|---------|---------|---------|----------|---------|---------|
| 1                | + 0,508 | - 0,118 | - 1,006  | - 5,462  | + 0,243 | - 0,522 | + 0,181 | - 1,503  | - 0,024 | + 0,559 |
| 2                | + 0,337 | + 0,199 | - 1,601  | + 1,382  | + 0,398 | - 0,861 | - 1,209 | - 3,373  | - 5,449 | - 0,086 |
| 3                | + 0,071 | - 0,104 | - 16,729 | - 0,440  | - 0,793 | + 0,432 | + 2,652 | - 7,405  | - 4,048 | + 0,710 |
| 4                | + 1,306 | + 1,320 | + 6,224  | + 2,743  | + 0,856 | + 0,783 | + 0,883 | - 1,668  | + 0,483 | - 0,020 |
| 5                | + 0,835 | + 0,663 | - 5,912  | - 2,532  | + 0,011 | + 1,994 | + 2,277 | - 1,817  | - 0,264 | + 0,181 |
| 6                | - 0,050 | + 0,501 | - 9,308  | - 10,375 | + 0,060 | + 0,895 | - 0,203 | - 13,364 | - 2,950 | + 0,438 |
| 7                | + 0,194 | + 0,302 | + 1,779  | + 1,243  | + 0,827 | + 2,685 | + 3,761 | + 5,863  | + 2,165 | ./.     |
| 8                | + 0,087 | + 0,152 | + 0,233  | + 1,063  | + 0,269 | + 0,315 | + 0,495 | - 0,147  | + 1,179 | + 0,049 |
| 9                | + 0,082 | - 0,022 | - 1,388  | - 0,331  | + 0,012 | - 0,055 | + 0,415 | - 0,101  | + 1,533 | + 0,468 |
| $\Sigma \bar{x}$ | + 3,370 | + 2,893 | - 27,718 | - 21,709 | + 1,883 | + 5,666 | + 9,252 | - 23,515 | - 7,475 | + 2,299 |
| $\bar{x}$        | + 0,374 | + 0,321 | - 3,080  | - 2,412  | + 0,209 | + 0,630 | + 1,028 | - 2,613  | - 0,831 | + 0,287 |
| $\bar{x}$        | + 0,348 |         | - 2,746  |          | + 0,209 | + 0,828 |         | - 1,721  |         | + 0,287 |
| S.D.             | 0,43837 |         | 5,73122  |          | 0,49310 | 1,34238 |         | 4,18271  |         | 0,29513 |
| S.E.M.           | 0,10322 |         | 1,35086  |          | 0,16436 | 0,31640 |         | 0,98587  |         | 0,10434 |

n.s.

n.s.

n.s.

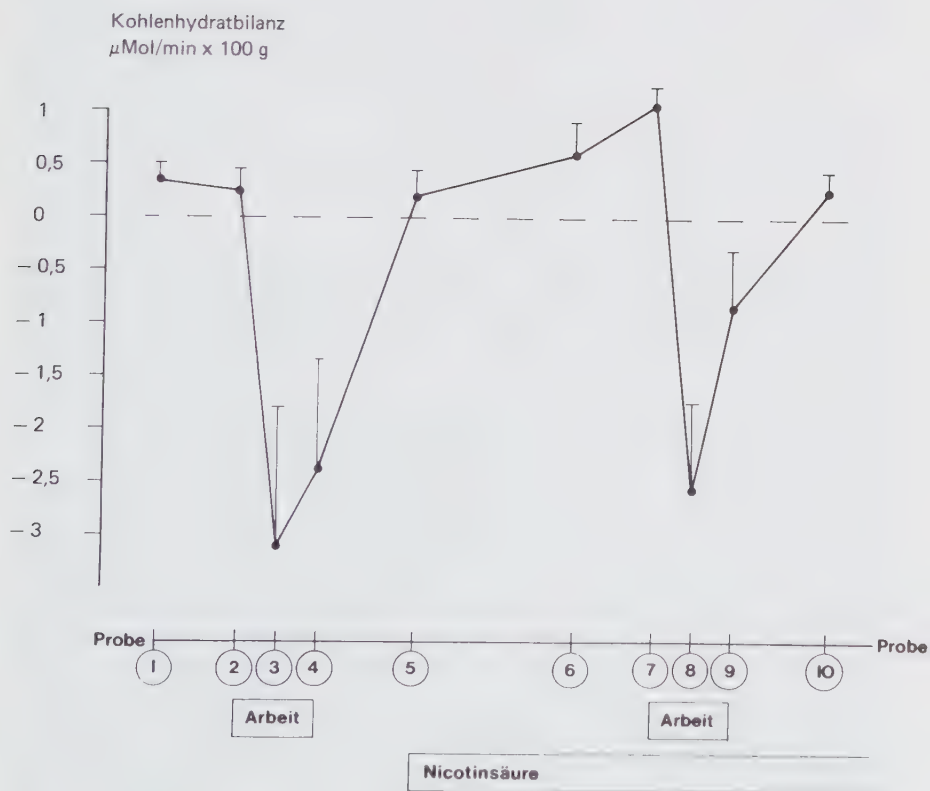


Abb. 16: Kohlenhydratbilanz;  $\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$

#### 4. DISKUSSION

Die Muskelmasse des menschlichen Körpers beträgt etwa 40 % des gesamten Körpergewichts (Moore et al. 1963 u. Ahlborg et al. 1982). Obwohl der Substratbedarf während Ruhe relativ gering ist, kommt es während Arbeit zu einem sprunghaften Mehrbedarf (Dieterle et al. 1974). Unter Ruhebedingungen wird der Energiegewinn aus Lipiden zwischen 10 und 80 % berechnet (Hultman et al. 1973a, Dietze et al. 1974, Olsson et al. 1975 u. Degenais et al. 1976), bei Arbeit zwischen 10 und 90 % (Paul et al. 1967, Havel et al. 1967 und Wahren et al. 1971). Andres et al. (1956) errechneten in Ruhe eine fast vollständige Energiegewinnung aus Lipiden. Den Glucoseverbrauch gab er mit weniger als 10 % an. Felig et al. (1975) fand bei 40minütiger Arbeit die FFS mit 37 % am Muskelstoffwechsel beteiligt. Trotz dieser hohen Mitwirkung von Lipiden am Muskelstoffwechsel fanden Bergström et al. (1967) die Entleerung der Glycogenspeicher des Muskels als limitierenden Faktor bei Arbeit. Auch in den Untersuchungen von Hermannsen et al. (1967), Hultman et al. (1967) u. Karlsson et al. (1972) wurde überzeugend dargestellt, daß der Glycogengehalt des Muskels direkt mit der Arbeitsfähigkeit korreliert. Alle diese Untersuchungen an der arbeitenden Skelettmuskulatur wurden jedoch unter Bedingungen durchgeführt, daß FFS dem Muskelstoffwechsel unbeschränkt zur Verfügung standen. Wir senkten deshalb bei unseren Untersuchungen in der 2. Arbeitsphase den Spiegel der FFS im Plasma durch Gabe von Nicotinsäure. Carlson et al. (1962) beschreibt einen raschen Abfall der FFS im Plasma unter Gabe von Nicotinsäure. Außerdem wird durch Nicotinsäure die adrenerge Mobilisierung der FFS aus dem Fettgewebe inhibiert (Carlson et al. 1966). Ammon et al. (1967) fanden unter hoher Gabe von Nicotinsäure bei Mäusen einen Zusammenbruch des Kohlenhydratstoffwechsels der Leber. Dies ist ein indirekter Effekt der Nicotinsäure, da die FFS zur Energiegewinnung nicht mehr zur Verfügung stehen. In einer weiteren Untersuchung fanden Ammon et al. (1969) bei Gabe von Nicotinsäure eine vermehrte Glucoseaufnahme des Skelettmuskels aus dem Blut.

Im Gehirn fand Ammon keine Veränderungen des Glucosestoffwechsels. Der Gehirnstoffwechsel ist unabhängig von der FFS-Oxidation. Obwohl das Gehirn im Hungerzustand seinen Glucoseverbrauch reduzieren kann (Wicklmayer et al. 1975) unter vermehrter Ketonkörperextraction (Owen et al. 1969 u. Matthaeus et al. 1976), bleibt es im wesentlichen auf die Glucoseverwertung angewiesen. Muskelarbeit als wichtigsten Regulierungsfaktor für die Blutzuckerhomöostase untersuchten bereits Rabinowitz et al. (1962), Butterfield et al. (1965), Ditschuneit et al. (1971) und Lipman et al. (1972). Gerade die Beobachtung des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels während Muskelarbeit unter der Bedingung, daß die Verfügbarkeit von FFS reduziert wird, läßt einen ergänzenden Einblick in die Mechanismen des Muskelstoffwechsels und in die postulierten glucosesparenden Mechanismen erwarten.

Die von uns angewandte Art der Muskelarbeit hatte allerdings keinen Einfluß auf die mittleren arteriellen Blutzuckerkonzentrationen. In der Literatur existieren sehr unterschiedliche Angaben über das Blutzuckerverhalten bei Muskelarbeit. So wurde Christensen et al. (1931) durch Befunde von Keul et al. (1968) darin bestätigt, daß der arterielle Blutzucker bei Stoffwechselgesunden während Arbeit sinkt und in der Erholungsphase wieder ansteigt. Eine arbeitsbedingte Senkung fanden Pruett et al. (1973) auch bei Diabetikern, bei diesen war die Senkung nach Klachko et al. (1972) sogar ausgeprägter als bei Stoffwechselgesunden. Dagegen beschrieben Sanders et al. (1964) bei Gesunden zwar auch eine Abnahme, bei zwei Diabetikern jedoch eine Zunahme der Blutglucose, wie sie Schulz et al. (1969) und Wahren et al. (1971) sogar bei Nichtdiabetikern unter schwerer Arbeitsbelastung zeigten. Neuere Untersuchungen ergaben bei schwerer 3stündiger Arbeit mit dem Fahrradergometer bei stoffwechselgesunden Probanden eine konstante arterielle Glucosekonzentration über 40 Minuten (Ahlborg et al. 1982). Insbesondere beim Diabetes mellitus werden also sehr variable Angaben über das Blutzuckerverhalten bei Muskelarbeit gemacht. Die arterielle Glucosekonzentration ist das Resultat aus Glucoseverbrauch und Glucoseproduktion. Glucose wird in der arbeitenden Muskulatur verbraucht und die Glucoseproduktion geschieht in der Leber mittels Glykogenolyse und Gluconeogenese (Ingle et al. 1955, Paul et al. 1967, Wahren et al. 1971 u. Hultman et al. 1973b). Ein Überwiegen des Verbrauchs führt zu einem Abfall, ein Überwiegen der Glucoseproduktion zu einem Anstieg der arteriellen Blutzuckerspiegel.

Auch wir fanden wie Ahlborg et al. (1982) einen fast konstanten arteriellen Blutzuckerspiegel über den ganzen Versuch. Bei Ahlborg kam es erst nach 40minütiger schwerer Arbeit zu einem Abfall der arteriellen Glucosespiegel. Bachl (1976) legte ausführlich dar, warum bei unserem Versuchsaufbau eine systemische Änderung des arteriellen Blutzuckerspiegels nicht zu erwarten sei.

Der mittlere arterielle Glucosespiegel lag um die 6,4 mM. Auch unter Infusion von Nicotinsäure fand sich keine signifikante Veränderung. Die a-v-Differenzen wurden während der Arbeitsphasen geringer, was auch an den verminderten Glucose-Extraktionsfraktionen während der Arbeitsphasen zu sehen ist (Tab. 19). Der Glucoseumsatz der ruhenden Muskulatur betrug  $0,420 \mu\text{M}/\text{min} \times 100 \text{ g}$ . In der Arbeitsphase kam es zu einem sprunghaften Anstieg auf  $1,969 \mu\text{Mol}/\text{min} \times 100 \text{ g}$ . Diese Erhöhung ergab sich durch die vermehrte Durchblutung der Muskulatur bei Arbeit (Wahren et al. 1968 und Clausen et al. 1973). Das entsprach einem formalen Energiegewinn von  $15,9 \mu\text{Mol}/\text{ATP}/\text{min} \times 100 \text{ g}$  in Ruhe und einem Energiegewinn von  $74,8 \mu\text{Mol}/\text{ATP}/\text{min} \times 100 \text{ g}$  während der Arbeit. Bei der biologischen Oxidation von Glucose zu Kohlendioxid und Wasser werden je Mol Glucose 36 Mole ATP gebildet. Während der 2. Ruhephase unter Gabe von Nicotinsäure stieg die Energiegewinnung durch Glucose auf  $37,0 \mu\text{Mol}/\text{ATP}/\text{min} \times 100 \text{ g}$  an ( $p < 0,05$ ). Diese Signifikanz ergab sich durch die vermehrte Durchblutung in der 2. Ruhephase durch Nicotinsäure ( $p < 0,0005$ ). Der Energiegewinn unter Arbeit während Gabe von Nicotinsäure war  $62,4 \mu\text{Mol}/\text{ATP}/\text{min} \times 100 \text{ g}$  und nicht signifikant unterschiedlich zur 1. Arbeitsphase. Während Arbeit stieg bei unserem Versuch die Energiegewinnung aus Glucose um den Faktor 4,7 an. Baker et al. (1968) fanden einen Faktor von 4.

Der arterielle Lactatspiegel lag in Ruhe bei 0,952 mM und stieg während der 1. Arbeitsphase kontinuierlich auf 1,061 mM an. Ähnliche Werte fand Ahlborg et al. (1982). In der Ruhephase, unter Nicotinsäure, stieg der arterielle Lactatspiegel weiter auf 1,142 mM an. Der Vergleich der beiden Ruhephasen war signifikant ( $p < 0,05$ ). Den höchsten Wert erreichte der art. Lactatspiegel in der 2. Arbeitsphase unter Nicotinsäure mit 1,313 mM. Die beiden Arbeitsphasen waren hochsignifikant verschieden ( $p < 0,0125$ ).

Unser arterieller Lactatanstieg in der Ruhephase unter Nicotinsäure ist durch den vermehrten Glucoseumsatz ( $p < 0,05$ ) erklärbar. Die Zunahme der arteriellen Konzentration von Lactat in der 2. Arbeitsphase unter Gabe von Nicotinsäure dürfte nicht durch Sauerstoffmangel mit folgender Sauerstoffschuld in der arbeitenden Muskulatur bedingt sein (Bühning et al. 1966, Zborowska-Sluis et al. 1967, Piiper et al. 1968 und Hirche et al. 1973), sondern durch Regelmechanismen, die den Lipid- und Kohlenhydratverbrauch regeln.

Lactat entsteht aus Pyruvat unter Verbrauch von  $\text{NADH.H}^+$  am Ende der Glykolyse, wenn Pyruvat und der aktivierte Wasserstoff quantitativ nicht schnell genug in die Mitochondrien eintreten, um dort die Energie für die oxydative Phosphorylierung zu liefern. Außerdem entsteht das in der Substratkettenphosphorylierung gewonnene ATP im Cytoplasma, also am Verbrauchsort und muß nicht erst aus den Mitochondrien transferiert werden. Diese schnellere, wenn auch quantitativ weniger ergiebige, ATP-Bildung in der Glykolyse ist mit der Beobachtung in Einklang zu bringen, daß schnelle, weiße Muskelfasern mit hoher ATPase-Aktivität des Aktomyosins (Daves et al. 1973) ihr ATP überwiegend glykolytisch gewinnen (Edström et al. 1968), dafür aber schneller ermüden als die langsamen roten Muskelfasern mit hauptsächlich oxydativem Metabolismus. Vor der glykolytischen ATP-Gewinnung muß in der Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase-Reaktion  $\text{NAD}$  zu  $\text{NADH.H}^+$  reduziert werden. Der  $\text{NAD}$ -Nachschub wird ermöglicht durch die  $\text{NADH.H}^+$  Oxydation in der LDH katalysierten Pyruvatreduktion zu Lactat.

Das Ein- und Ausschalten der glykolytischen Aktivität durch Kontraktionsreize erklärten Danfort et al. (1964) mit Aktivierung der Phosphofructokinase und erhöhtem Glykogenabbau durch das Phosphorylasesystem. Das Phosphorylasesystem wird aktiviert durch  $\text{Ca}^{++}$ -Einstrom während des elektrischen Aktionspotentials, durch Erniedrigung des ATP/AMP-Quotienten und durch Katecholamineffekte über Cyclo-AMP (Gollnick et al. 1973). Katecholamine steigern jedoch gleichzeitig die Lipolyse (Gollnick et al. 1978, Harms et al. 1980, Bukowiecke et al. 1982 und MacDonald et al. 1985) mit Erhöhung der Fettsäuren während Arbeit (Basu et al. 1960, George et al. 1964, Sutherland et al. 1965, Häggendal et al. 1970 und Galbo et al. 1977).

Erhöhte Fettsäuren wiederum hemmen die Glykogenolyse (Rennie et al. 1976a, Costill et al. 1978 und MacDonald et al. 1985). Zu Beginn einer Arbeit lebt die Muskulatur von einer überschießenden Glykogenolyse. Bei unserem Versuch betrug die mittlere Glucoseaufnahme während der 1. Arbeitsphase 21,5 % der Lactatabgabe und in der 2. Arbeitsphase unter Nicotinsäure 24 %. Die restlichen 76 - 78 % mußten aus der Glykogenolyse der Muskelzellen stammen. Ahlborg et al. (1982) fanden ähnliche Werte.

Im Hinblick auf die Sicherstellung der Gehirnversorgung mit Glucose erscheint eine Glucoseeinsparung sinnvoll. Randle et al. (1963) stellten als zugrundeliegenden Mechanismus die Theorie des "glucose-fatty acid cycle" auf, die reziproke Aufnahme von Glucose und freien Fettsäuren, nachgewiesen am Herzmuskel der Ratte. Für den Skelettmuskel der Ratte wurde diese Theorie von Schonfeld et al. (1968) allerdings nicht bestätigt. Hohe Fettsäurespiegel vermindern jedoch auch bei der menschlichen Skelettmuskulatur die Glucoseaufnahme (Ditschuneit et al. 1971) und deren Oxidation (Ditschuneit et al. 1970). Der selbe Effekt wurde im Hungerzustand, bei erhöhten Ketonkörpern und bei Diabetes festgestellt (Garland et al. 1964 und Randle et al. 1964). Als Ursache wurde diskutiert eine Hemmung der Pyruvatoxidationsreaktion durch Anstieg von Acetyl-CoA und NADH.H<sup>+</sup> (Garland et al. 1964, Garland et al. 1965, Randle et al. 1965, Randle et al. 1966 und Rudermann et al. 1977).

Norris et al. (1978) senkten durch einmalige Gabe von 2 Gramm Nicotinsäure in Tablettenform bei 10-Meilen-Läufern die Verfügbarkeit von FFS. Bei den Läufern fanden sich keinerlei Beeinträchtigung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Norris et al. (1978) zogen daraus den Schluß, wie vorher schon Bergström et al. (1967), Hultman et al. (1967), Bergström et al. (1969) und Karlson et al. (1972), daß neben der FFS das Muskelglykogen eine wichtige Rolle im Stoffwechselgeschehen der Skelettmuskulatur spielt. Ahlborg et al. (1974) fanden, daß die Aufnahme der FFS in die Skelettmuskulatur der Plasmakonzentration der FFS direkt proportional ist. Sie vermuteten, daß die vermehrte Aufnahme der FFS in den Skelettmuskel während Arbeit auf erhöhte Plasmaspiegel und nicht auf eine Erhöhung der Extraktionsfraktion zurückzuführen sei. Diese Vermutung läßt sich auf Grund unserer Versuchsergebnisse nicht bestätigen. Bei einem geringen Efflux von FFS aus der ruhenden Unterarmmuskulatur stieg mit Arbeitsbeginn die FFS-Extraktionsfraktion sofort auf 12,24 % an (Tab. 18). Unter Reduktion der FFS durch Nicotinsäure (2. Arbeitsphase) stieg die FFS-Extraktionsfraktion sogar um das 3fache auf 35,19 % an (Tab. 18). Das beweist, daß bei eingeschränkter Verfügbarkeit von FFS (Arbeit und Gabe von Nicotinsäure) die Extraktionsfraktion sehr wohl gesteigert wird.

Wir fanden eine lineare Regression zwischen mittleren arteriellen Spiegeln der FFS und der a-v-Differenzen während der 2. Arbeitsphase unter Nicotinsäure (Abb. 25).

Der geringe mittlere Ausstrom von FFS ( $-0,038 \mu\text{Mol/min} \times 100 \text{ g}$ ) in den Ruhephasen ist auf die Probanden mit Hyperlipidämie Typ IV nach Fredrickson zurückzuführen.

Während Arbeit kam es zu einem sprunghaften Anstieg der Fettsäureaufnahme auf  $1,115 \mu\text{Mol/min} \times 100 \text{ g}$ . Legt man eine mittlere Länge der FFS von 16 C-Atomen und damit einen molaren Energiegewinn von 136 ATP zugrunde, so ergibt sich in Ruhe ein Verlust von  $-5,1 \mu\text{Mol ATP/min} \times 100 \text{ g}$ . In der 1. Arbeitsphase ergab sich ein Energiegewinn von  $151,6 \mu\text{Mol/min} \times 100 \text{ g}$ . In der Ruhephase unter Gabe von Nicotinsäure war der Verlust  $-16,3 \mu\text{Mol ATP/min} \times 100 \text{ g}$ . In der 2. Arbeitsphase ergab sich ein Energiegewinn von  $151,5 \mu\text{Mol ATP/min} \times 100 \text{ g}$ . Der Umsatz der FFS in der arbeitenden Unterarmmuskulatur war in Ruhe und Arbeit durch die Gabe von Nicotinsäure nicht signifikant zu verändern.

Auch erhöhte Acetoacetat- und  $\beta$ -Hydroxybutyrat-Werte wurden als zusätzliche Energiequelle bei Arbeit diskutiert (Hagenfeldt et al. 1971 und Norris et al. 1978). Reichard et al. (1974) fanden jedoch wie wir keine positive Korrelation zwischen der Ketonkörperproduktion und der Ketonkörperoxidation im Muskelstoffwechsel. Wir fanden nachweisbare Ketonkörperspiegel ausschließlich bei den Probanden, bei denen eine primäre Hyperlipoproteinämie Typ IV nach Fredrickson bekannt war. Die arteriellen Acetoacetat- und  $\beta$ -Hydroxybutyratspiegel waren über den gesamten Versuchsablauf konstant. Die a-v-Differenz und der Umsatz von Acetoacetat war in der 2. Arbeitsphase unter Nicotinsäure negativ (Release), als Zeichen der vermehrten FFS-Oxydation. Der  $\beta$ -Hydroxybutyrat-Umsatz war in der 1. Arbeitsphase positiv (Uptake). Wegen der geringen Zahl ( $n = 4$ ) und der großen Schwankungs-

breite erscheint eine Interpretation dieser Ergebnisse nicht aussagekräftig zu sein. Die statistische Überprüfung der Ruhe- und Arbeitsphasen ergab keine Signifikanzen.

Carlson et al. (1966) fanden bei unbehandelten jugendlichen Diabetikern (ebenfalls unter Gabe von Nicotinsäure) einen Abfall der arteriellen  $\beta$ -Hydroxybutyratkonzentrationen. Bei neueren Untersuchungen (Wickelmayr et al. 1979 und Müller et al. 1984) wurde eine signifikante Korrelation zwischen art. Konzentration und Aufnahme in den Muskelstoffwechsel gefunden. Müller et al. (1984) konnten durch Infusion von  $\beta$ -Hydroxybutyrat die Glucoseproduktion und den Glucoseverbrauch beim Meerschweinchen um ca. 50 % senken. Biden et al. (1983), Newsholme et al. (1983) und Rohes et al. (1985) fanden bei  $\beta$ -Hydroxybutyrat-Infusionen eine Stimulation der B-Zellen in den LANGERHANS'schen Inseln mit vermehrter Insulinproduktion. Da Insulin auch die Lipolyse hemmt, können sich erhöhte arterielle Ketonkörperpiegel wieder normalisieren (Gries et al. 1968, Randle et al. 1969 und Fain et al. 1972). Norris et al. (1978) fanden bei Arbeit einen raschen Abfall der arteriellen Plasmainsulinkonzentration. Unter Gabe von Nicotinsäure war der Abfall signifikant verzögert. Unter Nicotinsäure kam es bei uns zu einem langsameren Abfall der art.  $\beta$ -Hydroxybutyrat-Konzentrationen, ohne jedoch wie oben ausgeführt, signifikant zu sein.

Der arterielle Glycerinspiegel stieg während der 1. Arbeitsphase an. Dies fanden auch Norris et al. (1978). Da der Glycerinspiegel ein Indikator für die Lipolyse ist (Steinberg et al. 1965), sank er unter Gabe von Nikotinsäure kontinuierlich ab. Der Vergleich der beiden Ruhe- und Arbeitsphasen ergab signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ). Der Fettsäure-Oxidations-Index, der Quotient von arteriellem Glycerinspiegel und arteriellem FFS-Spiegel, stieg unter Nicotinsäure ständig an (Tab. 20). Er betrug in der 1. Arbeitsphase 0,019 und verdoppelte sich auf 0,241 während der 2. Arbeitsphase unter Nicotinsäure. Den von Norris et al. (1978) beobachteten Anstieg des Glycerins auch unter Gabe von Nicotinsäure konnten wir nicht bestätigen. Bei dem Versuch von Norris handelte es sich um einen 10-Meilen-Lauf (prolonged exercise). Neben den erhöhten Glycerinspiegeln fand er auch nach dem Lauf signifikant erhöhte Werte von Glucagon und GH. Wassermann et al. (1984) fand erst nach 30 - 60minütiger Arbeit einen signifikanten Anstieg des Glucagons. Die additiven Lipolitischen Effekte der Hormone erklären die erhöhten Glycerinspiegel nach dem 10-Meilen-Lauf, kamen aber bei unserer nur 10minütigen Arbeit noch nicht zum Tragen. Wassermann et al. (1984) fand, daß bei längerer körperlicher Arbeit ca. 70 % der Glucoseproduktion durch Glucagon stimuliert wird.

Der "glucose-fatty acid cycle" von Randle et al. (1963) kann heute nur noch als einfaches Arbeitsmodell zur Erklärung der Blutzuckerhomöostase dienen. Daß dabei Hormone eine nicht unerhebliche Rolle spielen, erkannte er bereits 1963. Daß Insulin der wohl wichtigste Faktor zur Aufrechterhaltung der Blutzuckerhomöostase ist, bestätigen die neuesten Arbeiten von Barrett et al. (1984), Bogardus et al. (1985) und Lillioja et al. (1985).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß wir durch die von uns angewandte Art der Muskelarbeit die Blutzuckerhomöostase nicht entscheidend beeinflussen konnten. Die arteriellen Glucosespiegel schwankten im Mittel um 6,5 mM. Die sprunghafte Lactatproduktion aus dem Muskel während Arbeit übersteigt die gleichzeitige Glucoseaufnahme erheblich. Dies kann nur bedeuten, daß erhebliche Mengen von Lactat aus dem Abbau von Muskelglycogen stammt, das zu Beginn einer Muskelarbeit überstürzt mobilisiert wird (Dieterle et al. 1974). In eindrucksvollen Selbstversuchen konnten Bergström et al. 1966 zeigen, daß tatsächlich das muskeleigene Glycogen in der Arbeitsmuskulatur nahezu vollständig verbraucht wird und erst in der Erholungsphase überschüssig wieder aufgefüllt wird. Wir fanden während Arbeit verminderte Glucose-Extraktionsfraktionen als Zeichen einer vermehrten Glycogenolyse (Tab. 19). Ahlborg et al. fand 1982, daß auch Glycogenreserven der nicht arbeitenden Skelettmuskulatur verbraucht werden. Auch durch Absenkung der arteriellen FFS-Spiegel kam es zu keiner Änderung der Glucoseaufnahme. Die FFS-Extraktion gehorcht dem Massenwirkungsgesetz, d. h., die Extraktion ist abhängig von der Höhe der arteriellen FFS-Spiegel. Man sollte deshalb bei erniedrigten FFS-Spiegeln eine geringere FFS-Extraktion erwarten, doch auf die Senkung der arteriellen Spiegel der FFS durch Nicotinsäure reagierte die Muskulatur mit einer 3-fach erhöhten FFS-Extraktionsfraktion (Tab. 18) und einer 2-fach erhöhten FFS-Oxidations-Rate (Tab. 20).

Tab. 17: Lactat-Pyruvat Quotient arteriell

| Nr.        | 1      | 2      | 3      | 4      | 5      | 6      | 7      | 8      | 9      | 10     |
|------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 1          | 14,13  | 14,84  | 15,15  | 15,32  | 11,58  | 13,40  | 12,08  | 14,69  | 14,53  | 13,19  |
| 2          | 6,75   | 8,98   | 8,43   | 10,24  | 8,65   | 9,92   | 6,85   | 9,80   | 7,85   | 13,19  |
| 3          | 15,52  | 17,46  | 18,40  | 18,31  | 15,46  | 14,60  | 13,55  | 13,65  | 17,01  | 14,63  |
| 4          | 16,76  | 16,66  | 17,69  | 17,95  | 16,46  | 14,18  | 15,75  | 15,53  | 13,97  | 5,93   |
| 5          | 13,02  | 16,22  | 16,82  | 17,34  | 19,51  | 16,96  | 17,84  | 20,23  | 21,00  | 22,86  |
| 6          | 23,09  | 26,00  | 25,16  | 23,29  | 21,20  | 12,29  | 12,65  | 14,15  | 12,39  | 9,97   |
| 7          | 20,58  | 18,67  | 19,60  | 16,91  | 1,48   | 16,33  | 14,17  | 15,48  | 18,16  | /.     |
| 8          | 9,92   | 10,60  | 10,72  | 12,22  | 12,41  | 11,92  | 12,94  | 12,21  | 12,09  | 13,43  |
| 9          | 8,21   | 8,62   | 8,86   | 9,08   | 8,33   | 9,33   | 10,91  | 11,34  | 11,49  | 12,08  |
| $\Sigma x$ | 127,98 | 138,05 | 140,83 | 140,66 | 115,08 | 118,93 | 115,84 | 127,08 | 128,49 | 115,28 |
| $\bar{x}$  | 14,22  | 15,33  | 15,64  | 15,62  | 12,78  | 13,21  | 12,87  | 14,12  | 14,27  | 14,41  |
| $s$        | 14,77  |        | 15,63  |        | 12,78  |        | 13,04  |        | 14,19  | 14,41  |
| S.D.       | 5,340  |        | 4,859  |        | 6,154  |        | 2,788  |        | 3,405  | 3,832  |
| S.E.M.     | 1,258  |        | 1,145  |        | 2,051  |        | 0,657  |        | 0,802  | 1,355  |

n.s.

n.s.

n.s.

Tab. 18: FFS-Extraktionsfraktion in %

| Probe                      | 1 + 2    | 3 + 4   | 5        | 6 + 7    | 8 + 9   | 10      |
|----------------------------|----------|---------|----------|----------|---------|---------|
| a-v-Differenz<br>$\bar{x}$ | - 10,09  | 97,57   | - 23,53  | - 14,53  | 112,25  | 75,65   |
| art. Spiegel<br>$\bar{x}$  | 665,35   | 797,21  | 809,99   | 433,25   | 319,02  | 270,92  |
|                            | - 1,51 % | 12,24 % | - 2,90 % | - 3,35 % | 35,19 % | 27,92 % |

Tab. 19: Glucose-Extraktionsfraktion in %

| Probe                      | 1 + 2  | 3 + 4  | 5      | 6 + 7  | 8 + 9  | 10     |
|----------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| a-v-Differenz<br>$\bar{x}$ | 0,213  | 0,177  | 0,254  | 0,164  | 0,152  | 0,219  |
| art. Spiegel<br>$\bar{x}$  | 6,414  | 6,346  | 6,386  | 6,491  | 6,666  | 6,799  |
|                            | 3,32 % | 2,79 % | 3,97 % | 3,35 % | 2,28 % | 3,22 % |

Tab. 20: Fettsäuren-Oxidations-Index

art. FFS-Spiegel

| Probe                              | 1 + 2 | 3 + 4 | 5     | 6 + 7 | 8 + 9 | 10    |
|------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| art. Spiegel<br>Glycerin $\bar{x}$ | 0,083 | 0,095 | 0,096 | 0,084 | 0,077 | 0,071 |
| art. Spiegel<br>FFS $\bar{x}$      | 0,665 | 0,797 | 0,089 | 0,433 | 0,319 | 0,270 |
|                                    | 0,125 | 0,119 | 0,118 | 0,193 | 0,241 | 0,262 |

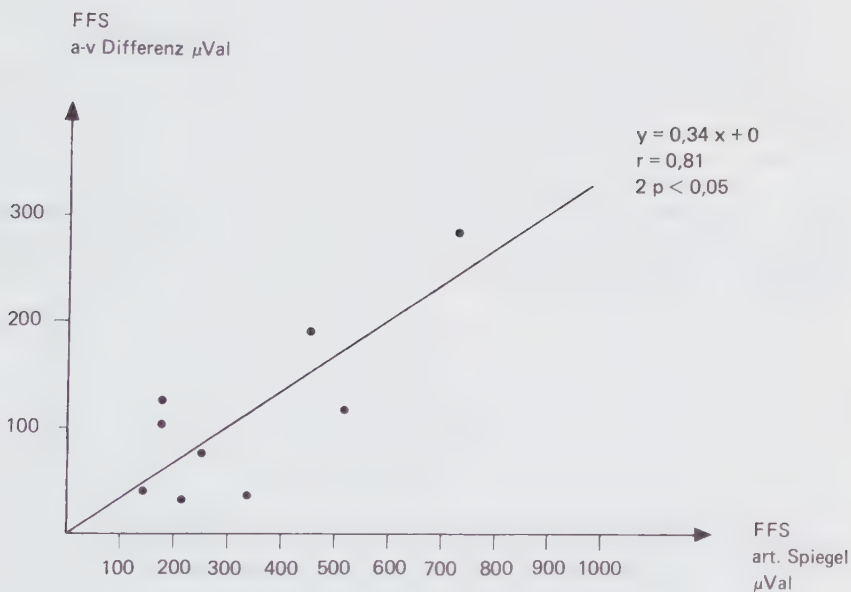


Abb. 25:

Beziehung zwischen mittleren arteriellen Spiegel der FFS und a-v Differenzen der FFS während der 2. Arbeitsphase unter Nicotinsäure; lineare Regression

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Der Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel der menschlichen Unterarmmuskulatur wurde in Ruhe und während einer 10-minütigen Arbeitsphase vor und nach Gabe von Nicotinsäure, bei 9 Probanden, untersucht.

Die Leistung wurde am Handergometer erbracht, im Mittel 1,16 Watt in der 1. Arbeitsphase und 1,46 Watt in der 2. Arbeitsphase.

Lediglich die Ruhedurchblutung wurde durch die Gabe von Nicotinsäure von 1,7 auf 4,8 ml/min  $\times$  100 g erhöht. Die Durchblutung während der beiden Arbeitsphasen war mit 10,6 bzw. 10,2 ml/min  $\times$  100 g nahezu identisch.

Die mittlere Glucoseaufnahme in Ruhe wurde durch die Gabe von Nicotinsäure von 0,420 auf 0,975  $\mu$ Mol/min  $\times$  100 g um etwa das Doppelte erhöht. Unterschiede während der Arbeitsphasen ergaben sich unter Nicotinsäure nicht.

Lactat wurde in Ruhe und während Arbeit abgegeben. Unter Arbeit erhöhte sich die Lactatabgabe um das 5 - 6fache. Unterschiede während der Ruhe- und Arbeitsphasen ergaben sich unter Nicotinsäure nicht.

Der arterielle Pyruvat Spiegel stieg unter Nicotinsäure in der Ruhephase von 71 auf 88  $\mu$ M und während Arbeit von 72 auf 94  $\mu$ M an. Pyruvat wurde in Ruhe und Arbeit abgegeben. Unter Nicotinsäure wurde die Pyruvatabgabe während Arbeit von -209 auf -94  $\mu$ Mol/min  $\times$  100 g um mehr als die Hälfte gesenkt. Der arterielle Lactat-Pyruvat-Quotient war während des gesamten Versuches nahezu konstant.

Die Kohlenhydratbilanz, berechnet auf der Basis von Glucoseäquivalenten, war in den Ruhephasen positiv. Während Arbeit wurde die Bilanz auf Grund des Lactatausstroms negativ. Unterschiede ergaben sich durch die Gabe von Nicotinsäure nicht.

Die arteriellen FFS-Spiegel wurden durch Nicotinsäure in Ruhe von 665 auf 433  $\mu$ Val und während Arbeit von 797 auf 319  $\mu$ Val gesenkt. Durch Nicotinsäure wurde der Umsatz in der Ruhe- und Arbeitsphase nicht signifikant verändert, bedingt durch die erhöhten Extraktionsfraktionen.

Während des gesamten Versuches wurde Glycerin abgegeben. Durch Arbeit wurde die Abgabe um etwa das Doppelte erhöht. Unterschiede während der Ruhe- und Arbeitsphasen ergaben sich unter Nicotinsäure nicht.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

- Albertsson-Wikland, K., S. Rosberg: Inhibition of adenylate cyclase activity in muscles by growth hormone. *Endocrinology* 111, 1855 (1982)
- Ahlborg, G., P. Felig und I. Hagenfeldt: Substrate turnover during prolonged exercise in man: Splanchnic and leg metabolism of glucose, free fatty acids, and amino acids. *J. Clin. Invest.* 53, 1808 (1974)
- Ahlborg, G., P. Felig: Lactate and Glucose Exchange across the Forearm, Legs, and Splanchnic Bed during and after Prolonged Leg Exercise. *J. Clin. Invest.*, Vol. 69, pp. 45-54 (1982)
- Ammon H.P.T. and C.-J. Estler: The Effect of Nicotinid acid on Glycolytic Carbohydrate breakdown in the Liver. *Life Sciences*, Vol. 6, pp. 641-647 (1967)
- Ammon H.P.T., C.-J. Estler, F. Heim and B. Okoronkwo: Different Effects of Inhibition of Lipolysis by Nicotinic Acid on the Rate of Glycolytic Carbohydrate Breakdown in Brain and Skeletal Muscle *Life Sciences*, Vol. 8, Part II, pp. 213-221, (1969)
- Andres R., G. Cader and K.I. Zierler: The quantitatively minor role of carbohydrate in oxidative metabolism by skeletal muscle in intact man in the basal state. Measurements of oxygen and glucose uptake and carbon dioxide and lactate production in the forearm. *J. Clin. Invest.* 35: 671 (1956)
- Bachl, G.: Untersuchungen zum Kohlenhydratstoffwechsel der arbeitenden Unterarmmuskulatur bei Stoffwechselgesunden und Diabetikern. Inauguraldissertation, Universität München 1976
- Baker, P.G. und R.F. Mottram: The metabolism of exercising human muscle. *J. Physiol. (London)* 194, 64 (1968)
- Barret, Eugene J., R.G. Schwartz, Ch.K. Francis, and L. Zaret: Regulation by Insulin of Myocardial Glucose and Fatty Acid Metabolism in the Conscious Dog. *J. Clin. Invest.*, Vol. 74, 1073-1079 (1984)
- Basu, A., R. Passmore and J.A. Strong: The effect of exercise on the level of non-esterified fatty acids in the blood. *Quart. J. exp. Physiol.* 45, 312 (1960)
- Bergmeyer, H.U., E. Bernt, M. Graßl und G. Michael: Umgang mit biochemischen Reagentien und Probematerial. In: H.U. Bergmeyer, Methoden der enzymatischen Analyse, Verlag Chemie, Weinheim, Vol. I, 2. Aufl., S. 141 (1970)
- Bergström J., I. Hermannsen, E. Hultman and B. Saltin: Diet, muscle, glycogen and physical performance. *Acta Physiol. Scand.*, 71, 140 (1967)
- Bergström J., Erick Hultman, Lennart Jorfeldt, Bengt Pernow and John Wahren: Effect of nicotinic acid on physical working capacity and on metabolism of muscle glycogen in man. *Journal of applied Physiology*, Vol. 26, No. 2. 170-176 (1969)
- Biden, T.J. and K.W. Taylor: Effects of ketone bodies on insulin release and islet-cell metabolism in the rat. *Biochemical Journal*, 212, 371 (1983)
- Bogardus, C., S. Liliojy, B.V. Howard, G. Reaven, and D. Mott: Relationships between Insulin Secretion, Insulin Action, and Fasting Plasma Glucose Concentration in Nondiabetic and Noninsulin-dependent Diabetic Subjects. *J. Clin. Invest.*, Vol. 74, 1238-1246 (1984)
- Bühning, H. und F. Hockmeyer: Modelluntersuchungen zum Energiestoffwechsel des Muskels. II. Die Oxidation von Fettsäure und Glucose sowie Milchsäurebildung im ruhenden und arbeitenden Skelettmuskel *in vitro*. *Biochem. Z.* 346, 50 (1966)
- Butterfield, W.J.H. und M.J. Whichelow: Peripheral glucose metabolism in control subjects and diabetic patients during glucose, glucose-insulin and insulin sensitivity test. *Diabetologia* 1, 43 (1965)
- Carlson L.A. and L. Orö: The Effect of Nicotinid Acid on the Plasma Free Fatty Acids. Demonstration of a Metabolic Type of Sympathicolysis. *Acta Medica Scandinavica*. Vol. 172, fasc. 6 (1962)
- Carlson L.A. and E.R. Nye: Acute Effects of Nicotinic Acid in Rat. I. Plasma and Liver Lipids and Blood Glucose. *Acta Medica Scandinavica*. Vol. 179, fasc. 4 (1966)

- Carlson L.A. and J. Östman: Plasma  $\beta$ -Hydroxybutyric Acid Response to Nicotinic Acid-Induced Plasma Free Fatty Acid Decrease in Man *Diabetology*, 2, 127-129 (1966)
- Christensen, E.H.: Beiträge zur Physiologie schwerer körperlicher Arbeit. I. Der Blutzucker während und nach körperlicher Arbeit. *Arbeitsphysiologie* 4, 128 (1931)
- Christensen, J.J.: Muscle blood flow, measured by Xenon-133, and vascular calcifications in diabetics. *Acta Med. Scand.* 183, 449 (1968)
- Clausen, J.: Muscle blood flow during exercise and its significance for maximal performance. In: Limiting factors of physical performance, J. Keul, Hrsg., Georg Thieme Verlag, Stuttgart S. 253 (1973)
- Costill, D.L., E. Coyle, G. Dalsky, W. Evans, W. Fink und D. Hooper: Effects of elevated plasma FFA and Insulin on muscle glycogen usage during exercise. *J. App. Physiol.* 43, 695 (1978)
- Czok, R. und W. Lamprecht: Pyruvat, Phosphoenolpyruvat und D-Glycerat-2-phosphat, in H.U. Bergmeyer (Hrsg.), *Methoden der enzymatischen Analyse*, Verlag Chemie, Weinheim, 2. Aufl. S. 1407 (1970)
- Danforth, W.H. und E. Helmreich: Regulation of glycolysis in muscle. I. The conversion of phosphorylase "b" to phosphorylase "a" in frog sartorius muscle. *J. Biol. Chem.* 239, 3133 (1964)
- Davies, R.E.: The dynamics of the energy-rich phosphates. In: Limiting factors of physical performance, J. Keul, Hrsg., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 56 (1973)
- Degenais, G.R., R.G. Tancredi und K.L. Zierler: Free fatty acid oxidation by forearm muscle at rest, and evidence for an intramuscular lipid pool in the human forearm. *J. Clin. Invest.* 58, 421 (1976)
- Diem, K. und C. Lentner, Hrsg.: *Documenta Geigy. Wissenschaftliche Tabellen*, 7. Aufl. Basel (1968)
- Dieterle, P., C. Wülfert-Heldrich, J. Henner und K. Schwarz: Erfahrungen mit einer kolorimetrischen Methode zur Bestimmung der nicht veresterten Fettsäuren im Serum. *Z. klin. Chem. Biochem.* 5, 153-155 (1968)
- Dieterle, P. und Ch. Dieterle: Der Stoffwechsel des Muskels bei Arbeit. *Med. Klin.*, 69, 1424 (1974)
- Dietze, G., M. Wicklmayer und H. Mehnert: Der Stoffwechsel des ruhenden Skelettmuskels beim Gesunden und Diabetiker. Vortrag Nr. 1 auf dem 9. Kongress der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Travemünde (1974)
- Ditschuneit, H.H., J.-D. Faulhaber, K. Thun und H. Ditschuneit: Vergleichende quantitative Untersuchungen über den Glucose- und Lipidstoffwechsel am Muskelgewebe. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin* 76, 838 (1970)
- Ditschuneit, H.: Obesity and diabetes mellitus. In: *Diabetes, Proceedings of the Seventh Congress of the International Diabetes Federation*. Owen. Excerpta Medica, Amsterdam, ICS 231, 526 (1971)
- Duncombe, W.G.: The colorimetric micro-determination of non-esterified fatty acids in plasma. *Clin. chim. Acta* 9, 1222-1225 (1964)
- Edström, L. und E. Kugelberg: Histochemical composition, distribution of fibers and fatiguability of single motor units. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 31, 424 (1968)
- Fain, J.N. und L. Rosenberg: Antilipolytic action of insulin on fat cells. *Diabetes* 21 (Suppl. 2) 414 (1972)
- Felig, P. und J. Wahren: Interrelationship between amino acid and carbohydrate metabolism during exercise: the glucose alanine-cycle. *Advan. Exp. Med. Biol.* 11, 205 (1971)
- Felig P. and J. Wahren: Fuel homeostasis in exercise. *N. Engl. J. Med.* 21, 1078 (1975)
- Fredrickson, D.S., R.J. Levy und R.S. Lees: New Engl. J. Med. 276: 34, 94, 148, 215, 273 (Hyperlipoproteinämie-Typen) (1967)
- Galbo H., Holst J.J. Christensen N.J.: The effect of different diets and of insulin on the hormonal response of prolonged exercise. *Acta Physiol. Scand.* 107, 19 (1979)
- Galve, H., N.J. Christensen und J.J. Holst: Glucose-induced decrease in glucagon and epinephrine responses to exercise in man. *J. App. Physiol.* 42, 525-530 (1977)

- Garland, P.B., E.A. Newsholm und P.J. Randle: Regulation of glucose uptake by muscle. 9. Effects of fatty acids and ketone bodies, and of alloxan, diabetes and starvation, on pyruvate metabolism and on lactate/pyruvate and concentration ratios in rat heart and rat diaphragm muscles. *Biochem. J.* 93, 665 (1964)
- George, J.C., und N.V. Vallyathan: Effect of exercise on the free fatty acid levels in the pigeon. *J. Appl. Physiol.* 19, 619 (1964)
- Gollnick, P.D.: Factors controlling glycogenolysis and lipolysis during exercise. In: Limiting factors of physical performance, J. Keul, Hrsg., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 81 (1973)
- Gries, F.A., M. Berger und K. Oberdisse: Untersuchungen zum antilipolytischen Effekt des Insulins am menschlichen Fettgewebe in vitro. *Diabetologia* 4, 262 (1968)
- Häggendal, J., L.H. Hartley und B. Saltin: Arterial noradrenaline concentration during exercise in relation to the relative work levels. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 26, 337 (1970)
- Hagenfeldt L. and J. Wahren: Metabolism of free fatty acids and ketone bodies in skeletal muscle, muscle metabolism during exercise: Proceedings of a Karolinska Institute Symposium held in Stockholm, Sweden, September 6-9, 1970, Pernow, B., and B. Saltin (eds.), Plenum Press, New York, p. 153 (1971)
- Halter, J.B., Plug, A.E. and Tolas, A.G.: Arterial-venous differences of plasma catecholamines in man. *Metabolism*, 29, 9-12 (1980)
- Haussmann, L., E. Gröger, V. Hänel, R. Schubotz, J. Schneider und H. Kaffarnik: Blutglukose und Plasmalipide bei nüchternen Diabetikern und Stoffwechselgesunden vor und während des Klinikaufenthalts. *Münch. med. Wschr.* 116, 49 (1974)
- Havel, R.J., L.A. Carlson, L.G. Ekelund und A. Holmgren: Turnover rate and oxidation of different free fatty acids in man during exercise. *J. Appl. Physiol.* 19, 613 (1964)
- Havel, R.J., B. Pernow und N.L. Jones: Uptake and release of free fatty acids and other metabolites in the legs of exercising men. *J. Appl. Physiol.* 23, 90 (1967)
- Hermansen L., E. Hultman und B. Saltin: Muscle glycogen during prolonged severe exercise. *Acta Physiol. Scand.* 71: 129 (1967)
- Hirche, J., H.D. Langohr und U. Wacker: Lactic acid accumulation in working muscle. In: Limiting factor of physical performance. J. Keul, Hrsg. G. Thieme Verlag, Stuttgart S. 166 (1973)
- Hjemdahl, P., Eklund, B. and Jajser, L.: Catecholamine handling by the human forearm at rest and during isometric exercise and lower body negative pressure. *British Journal of Pharmacology*, 77, 324 (1982)
- Hohorst, J.J.: L-(3)-Lactat. Bestimmung mit Lactatdehydrogenase und NAD. In: H.U. Bergmeyer, Methoden der enzymatischen Analyse, Verlag Chemie, Weinheim, Bd. II, 2. Aufl., S. 1425 (1970)
- Hultman E.: Studies on muscle metabolism of glycogen and active phosphate in man with special reference to exercise and diet: *Scand. Journal Clin. Lab. Invest.* 19: 1 (1967)
- Hultman, E. und J. Bergström: Local energy-supplying substrates as limiting factors in different types of leg muscle work in normal man. In: Limiting factors of physical performance. J. Keul, Hrsg. Georg Thieme Verlag, Stuttgart S. 113 (1973a)
- Hultman, E. und L. Nilsson: Liver glycogen as a glucose-supplying source during exercise. In: Limiting factors of physical performance. J. Keul, Hrsg., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 179 (1973b)
- Ingle, D.J., J.E. Nezisim und E.H. Morley: Work output and blood Glucose values in severely diabetic rats with and without insulin. *Amer. J. Physiol.* 165, 469 (1951)
- Johannessen A., C. Hagen und H. Galbo: Prolactin, Growth Hormone, Thyrotropin, 3,5,3'-Triiodothyronine, and Thyroxine Responses to Exercise after Fat- and Carbohydrate-Enriched Diet. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol. 52, pp. 5661 (1981)
- Jorfeldt, L. und J. Wahren: Human forearm muscle metabolism during exercise. V Quantitative aspects of glucose uptake and lactate production during prolonged exercise. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 26, 73 (1970)

- Karlsson J., O. Nordesio, J. Jorefeldt and B. Saltin: Muscle lactate, ATP and CP levels during exercise after physical training in man. *J. Appl. Physiol.* 33: 199 (1972)
- Keul, J., E. Doll und D. Keppler: Zum Stoffwechsel des Skelettmuskels. I. Glucose, Lactat, Pyruvat und freie Fettsäuren im arteriellen und venösen Blut der arbeitenden Muskulatur bei Hochleistungssportlern. *Plügers Archiv* 301, 198 (1968)
- Klachko, D.M., T.H. Lie, E.J. Cunningham, G.R. Chase und T.W. Burns: Blood glucose levels during walking in normal and diabetic subjects. *Diabetes* 21, 89 (1972)
- Kley, H.K.: Influence on performance by peptide hormones: growth hormone, and anabolic doping agent? *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, Heft 4 (1985)
- Kreutz, F.H. Enzymatische Glycerinbestimmung. *Klin. Wschr.* 40, 362-363 (1962)
- Lillioja, St., C. Bogardus, D.M. Mott, S.L. Kennedy: Relationship Between Insulin-mediated Glucose Disposal and Lipid Metabolism in Man. *J. Clin. Invest.*, Vol. 75, 1106-1115 (1985)
- Lindbjerg, J., O. Munck und N.A. Lassen: Skeletal muscle blood flow determined by intramuscular injection of Xenon-133. In: *Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung*, Verlag Urban u. Schwarzenberg, München, Bd. IV, S. 222 (1965)
- Lipman, R.L., P. Raskin, T. Love, J. Triebwasser, F.R. Lecocq und J.J. Schnure: Glucose intolerance during decreased physical activity in man. *Diabetes* 21, 101 (1972)
- MacDonald, I.A., T. Bennett und I.W. Fellows: Catecholamines and the control of metabolism in man. *Clinical Science* 68, 613-619 (1985)
- Matthaeus, E.G.: Die Bedeutung des Gehirnstoffwechsels für die Aufrechterhaltung der Glukose-homöostase im Fasten. Inauguraldissertation, Universität München (1976)
- Mellanby, J. und D.H. Williamson: Acetoacetat. In: H.U. Bergmeyer (Hrsg.), *Methoden der enzymatischen Analyse*, Verlag Chemie, Weinheim, 2. Aufl., S. 1776 (1970)
- Moore, F.D., K.H. Olesen, J.D. Mc Murrey, H.V. Parker, M.R. Ball und C.M. Boyden. The body cell mass and its supporting environment. W.B. Saunders Company, Philadelphia 58-173 (1963)
- Müller, Manfred J., U. Paschen, and Hans J. Seitz: Effect of Ketone Bodies on Glucose Production and Utilization in the Miniature Pig. *J. Clin. Invest.*, Vol. 74, 249-262 (1984)
- Munck, O., J.F. Lindbjerg, C. Binder, N.A. Lassen und J. Trap-Jensen: Skeletal muscle blood flow in diabetic patients determined by intramuscular injection of Xenon-133. *Diabetes* 15, 323 (1966)
- Negelein, E. und E. Haas: Über die Wirkungsweise des Zwischenferments. *Biochem. Zeitschr.* 282, 206 (1935)
- Newsholme, E.A. and A.R. Leech: The metabolic responses to starvation. In: *Biochemistry for the Medical Sciences*. pp. 536-561. John Wiley and Sons Ltd. Chichester (1983)
- Norris B., D.S. Schade and R.P. Eaton: Effects of Altered Free Fatty Acid Mobilization on the Metabolic Response to Exercise. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol. 46, pp. 254-259 (1978)
- Olsson, A.G., B. Eklund, L. Kaijser und L.A. Carlson: Extraction of endogenous plasma triglycerides by the working human forearm muscle in the fasting state. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 35, 231 (1975)
- Owen, O.E., P. Felig, A.P. Morgan, J. Wahren und G.F. Cahill, jr.: Liver and kidney metabolism during prolonged starvation. *J. Clin. Invest.* 48, 574 (1969)
- Paul P. and B. Issekutz: Role of extramuscular energy sources in the metabolism of the exercising dog. *J. Appl. Physiol.* 22 (4): 615-622 (1967)
- Priper, J., P.E. die Prampero und P. Cerretelli: Oxygen debt and high-energy phosphates in gastrocnemius muscle of the dog. *Amer. J. Physiol.* 215, 523 (1968)
- Pozefsky, Th., P. Felig, J.D. Tobin, J.St. Soeldner und G.F. Cahill: Amino acid balance across tissues of the forearm in postabsorptive man. Effects of insulin at two dose levels. *J. Clin. Invest.* 48, 2273 (1969)
- Pruett, E.D.R. und S. Maehlum: Muscular exercise and metabolism in male juvenile diabetics. I. Energy metabolism during exercise. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 32, 139 (1973)

- Rabinowitz, D. und K.L. Zierler: Forearm metabolism in obesity and its response to intra-arterial insulin: Characterization of insulin resistance and evidence for adaptive hyperinsulinism. *J. Clin. Invest.* 12, 2173 (1962)
- Randle, P.J., P.B. Garland, C.N. Hales and E.A. Newsholme: The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *The Lancet*, p. 785-789 (1963)
- Randle, P.J., E.A. Newsholme und P.B. Garland: Regulation of glucose uptake by muscle. 8. Effects of fatty acids, ketone bodies and pyruvate, and of alloxan-diabetes, and starvation, on the uptake and metabolic fate of glucose in rat heart and diaphragma muscles. *Biochem. J.* 93, 652 (1964)
- Randle, P.J.: The glucose fatty acid cycle. In: B.S. Leibel und G.A. Wrenshall (Hrsg.). On the nature and treatment of diabetes, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam (u.a.), 361 (1965)
- Randle, P.J., P.B. Garland, C.N. Hales, E.A. Newsholme, R.M. Denton und C.J. Pagson: Interactions of metabolism and physiological role of insulin. *Recent Progr. Hormone Res.* 22, 1 (1966)
- Randle, P.J.: The mechanism of action of insulin: Effects of insulin on muscle tissue. In: E.F. Pfeiffer et al., *Handbuch des Diabetes mellitus*, J.F. Lehmanns Verlag, München, Bd. I, 477 (1969)
- Reichard G.A., O.E. Owen, A.C. Haff, P. Paul and W.M. Bortz: Ketone-body production and oxidation in fasting obese humans. *J. Clin. Invest* 53: 508 (1974)
- Rennie, M.J., W.W. Winder und J.O. Holloszy: A sparing effect of increased plasma fatty acids on muscle and liver glycogen content in the exercising rat. *Biochem. J.* 156, 647-655 (1976a)
- Rhodes, C.J., I.L. Campbell, T.M. Szopa and T.J. Biden: Effects of glucose and D-3-hydroxybutyrate on human pancreatic islet cell function. *Clinical Science*, 68, 567-572 (1985)
- Ruderman, N.B., M.N. Goodman und S. Haag: Effect of starvation on muscle glucose metabolism; studies with the isolated perfused rat hindquarters. *Fed. proc.* 36, 171-176 (1977)
- Sanders, C.A., G.E. Vevinson, W.H. Abelmann und N. Freinkel: Effect of exercise on the peripheral utilization of glucose in man. *New Engl. J. Med.* 271, 220 (1964)
- Siggaard-Andersen, J. und F.B. Petersen: Venous occlusion plethysmography and <sup>133</sup>Xe muscle clearance measured simultaneously on the calf in normal subjects. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 19, 106 (1967)
- Sommerfeld, A.: *Thermodynamik und Statistik. Vorlesungen über theoret. Physik. Band V. Dietrich'sche Verlagsbuchhandlung, Wiesbaden, 1. Aufl. (1952)*
- Sowers, J.R., R.P. Raj, J.M. Hershmann und H.E. Carlson: The effect of stressful diagnostic studies and surgery on anterior pituitary hormone release in man. *Acta Endocrinol (Copenh)* 86, 25 (1977)
- Sutherland, E.W., J. Øye und R.W. Butcher: The action of epinephrine and the role of the adenyl cyclase system in hormone action. *Recent Progr. Hormone Res.* 21, 623 (1965)
- Schmidt, F.H.: Die Enzymatische Bestimmung von Glucose und Fructose nebeneinander. *Klin. Wschr.* 39, 1244 (1961)
- Schonfeld, G. und D. Kipnis: Effects of fatty acid on carbohydrate and fatty acid metabolism of rat diaphragma. *Amer. J. Physiol.* 215, 513 (1968)
- Schulz, B., D. Michaelis, R. Michael, H. Schäfer und E. Jutzi: Muskularbeit und Diabetes mellitus. Substrat und Metabolitveränderungen im Blut durch akute Arbeitsbelastung bei Diabetikern vom stabilen und labilen Stoffwechseltyp. *Deutsche Zeitschrift f. Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten* 29, 347 (1969)
- Wahren, J. und L. Hagenfeldt: Human forearm muscle metabolism during exercise. I. Circulatory adaption to prolonged forearm exercise. *Scand. J. clin. Lab-Invest.* 21, 257 (1968)
- Wahren, J., P. Felig, G. Ahlborg und L. Jorfeldt: Glucose metabolism during leg exercise in man. *J. Clin. Invest.* 50, 2715 (1971)
- Wassermann, David H., H. Lavina, A. Lickley und M. Vranic: Interactions between Glucagon and Other Counterregulatory Hormones during Normoglycemic and Hypoglycemic Exercise in Dogs. *J. Clin. Invest.*, Vol. 74, 1404-1413 (1984)

- Wicklmayr, M., G. Dietsz, C. Wittermann, H. Mehnert: Einschränkung der zerebralen Glukoseoxidation — ein Überlebensmechanismus im Fasten. 81. Tagung der Deutschen Ges. für Innere Medizin, vom 6.-10.4.1975 in Wiesbaden
- Wicklmayr M. und G. Dietze: Effect of Metaproterenol on Ketone Body Metabolism of the Forearm in Healthy and Diabetic Subjects. *Horm. Metab. Res.* 11, 1-6 (1979)
- Williamson, D.H. und J. Mellanby: D-(—)-3-Hydroxybutyrat. In: H.U. Bergmeyer (Hrsg.), *Methoden der enzymatischen Analyse*, Verlag Chemie, Weinheim, 2. Aufl., S. 1772 (1970)
- Zborowska-Sluis, D.T. und J.B. Dossetor: Hyperlactatemia of hyperventilation. *J. Appl. Physiol.* 22, 746 (1967)
- Zierler, K.L.: Theory of the use of arteriovenous concentration differences for measuring metabolism in steady and nonsteady states. *J. Clin. Invest.* 40, 2111 (1961)

## Mein Lebenslauf

Ich wurde am 13. April 1941 in Sternberg, Sudetenland, als erstes Kind des Maschinenschlossers Wilhelm Thon und seiner Ehefrau Elisabeth geboren.

Von 1948 bis 1956 besuchte ich die Volksschule in Nersingen und von 1956 bis 1959 die Höhere Handelsschule in Ulm, die ich mit der Mittleren Reife abschloß. Anschließend folgte eine Lehre zum Industriekaufmann bei der Firma Sportwaffen-Walther in Ulm. Die Kaufmannsgehilfenprüfung legte ich im Oktober 1962 ab.

Im Januar 1963 trat ich freiwillig für 8 Jahre in die Bundesmarine ein. Von Januar 1970 bis Juni 1972 besuchte ich die Bundeswehrfachschule in München, die ich am 16. Juni 1972 mit der allgemeinen Hochschulreife abschloß.

Vom Wintersemester 1972/1973 bis zum Sommersemester 1979 studierte ich an der Ludwig-Maximilian-Universität München Humanmedizin. Die ärztliche Prüfung bestand ich am 8. November 1979, die Approbation als Arzt wurde mir am 17. Dezember 1979 erteilt.

Seit dem 1. Februar 1980 arbeite ich als Assistenzarzt bei Prof. Dr. med. F. Baumgartl, II. Chirurgische Klinik, am Zentralklinikum in Augsburg.

Augsburg, den 28. September 1985









